

131
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1893

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 2 mars 1893, à 1 heure

Par EDMOND LULLY

Né à Port-au-Prince (Haïti), le 24 octobre 1862

LA PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

APPLIQUÉE A LA THÉRAPEUTIQUE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

D'UN PRODUIT CRISTALLISÉ

TIRÉ DE L'ESSENCE D'EUCALYPTUS

(BICHLORHYDRATE D'EUCALYPTÈNE)

Président : M. MATHIAS-DUVAL, professeur.

*Juges : MM. { LABOULBÈNE, professeur;
 { GLEY, ROGER, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1893

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1893

THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 2 mars 1893, à 1 heure

Par EDMOND LULLY

Né à Port-au-Prince (Haïti), le 24 octobre 1862

LA PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE
APPLIQUÉE A LA THÉRAPEUTIQUE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE
D'UN PRODUIT CRISTALLISÉ
TIRÉ DE L'ESSENCE D'EUCALYPTUS
(BICHLORHYDRATE D'EUCALYPTÈNE)

Président : M. MATHIAS-DUVAL, professeur.

*Juges : MM. } LABOULBÈNE, professeur.
 } GLEY, ROGER, agrégés.*

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.*

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
15, rue Racine, 15

1893

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF
Physiologie	CH. RICHEL
Physique médicale.	CARIEL
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DIEULAFOY
Pathologie chirurgicale	DEBOVE
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie.	N.
Thérapeutique et matière médicale.	N.
Hygiène.	HAYEM.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBÈNE.
Clinique médicale	STRAUS.
Maladie des enfants	G. SEE.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	POTAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JACCOUD.
Clinique des maladies du système nerveux	PETER.
Clinique chirurgicale	GRANCHER.
Clinique des maladies des voies urinaires	BALL.
Clinique ophthalmologique	FOURNIER.
Cliniques d'accouchements	CHARCOT.
	TILLAX.
	LE FORT.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
	GUYON.
	PANAS.
	TARNIER.
	PINARD.

Professeurs honoraires.

MM. SAPPEY, HARDY, PAJOT, REGNAULD, VERNEUIL.

Agrégés en exercice

MM. ALBARAN	MM. DELBET	MM. MARIE	MM. RICARD
ANDRE	FAUCONNIER	MAYGRIER	ROGER
BALLET	GAUCHER	MÉNÉTRIER	SCHWARTZ
BAR	GILBERT	NÉLATON	SÉBILEAU
BRUSSAUD	GLEYS	NETTER	TUFFIER
BRUN	HEIM	POIRIER, chef	VARNIER
CHANTEMESSE	JALAGUIER	des travaux	VILLEJEAN
CHARRIN	LEJARS	anatomiques	WEISS
CHAUFFARD	LETULLE	QUENU	
DEJERINE	MARFAN	RETERER	

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seroient présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Regrets éternels.

A MA SŒUR

A MES FRÈRES

A MON FRÈRE THALÈS LULY

Avocat

En vous dédiant ce travail, il a le mérite de vous redire toute mon affection.

A TOUS MES PARENTS

A MES ONCLES M^{me} ET M^r CATILINA VICTOR

A MON AMI LUDOVIC PLANTIER

Externe des Hôpitaux de Paris

MEIS ET AMICIS

A MON TRÈS CHER MAÎTRE

MONSIEUR LE D^r DUJARDIN-BEAUMETZ

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'hôpital Cochin

Membre du Conseil d'hygiène et de salubrité de la Seine

Commandeur de la Légion d'honneur

A MON TRÈS CHER MAÎTRE

MONSIEUR LE D^r J. V. LABORDE

Professeur à l'Ecole d'Anthropologie

Membre de l'Académie de Médecine

Directeur des Travaux Physiologiques à la Faculté et du Laboratoire
d'Anthropologie (Hautes-Etudes)

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MATHIAS DUVAL

Professeur à la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'honneur

LA PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

APPLIQUÉE A LA THÉRAPEUTIQUE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

D'UN PRODUIT CRISTALLISÉ

TIRÉ DE L'ESSENCE D'EUCALYPTUS

(Bichlorhydrate d'Eucalyptène)

AVANT-PROPOS

En choisissant pour sujet de thèse inaugurale une question de thérapeutique, nous n'avons pas seulement obéi aux excellents conseils de notre maître, M. le Dr Dujardin-Beaumetz, nous nous sommes également inspiré de l'idée que la thérapeutique constitue, par excellence, le terrain des applications sur lequel est, avant tout, appelé à se mouvoir l'homme professionnel aux prises avec les difficultés de la pratique.

La substance médicamenteuse qui fait l'objet de notre travail, rentre, d'ailleurs, dans la catégorie de celles dont se préoccupe tout particulièrement la médecine moderne : je veux dire les médicaments antiseptiques, qui jouent un si grand

rôle dans la thérapeutique actuelle préventive et curative. En effet, cette nouvelle substance médicamenteuse provient de l'eucalyptus, et, plus prochainement, de son essence, dont l'usage dans les affections pulmonaires et, en particulier, dans la tuberculose, a eu, dans ces derniers temps, une véritable vogue paraissant justifiée. C'est ce qui donnera, nous l'espérons, un intérêt de plus à notre étude qui se trouve être ainsi tout à fait d'actualité.

Notre travail se trouve naturellement divisé en quatre parties :

Dans une *première* partie introductive, nous jetons sur la question un rapide coup d'œil historique, nécessaire pour bien poser notre sujet.

Une *deuxième* partie est consacrée à une courte étude chimique comprenant, en même temps, un paragraphe relatif à la pharmacologie du médicament.

Une *troisième* partie physiologique s'occupe de l'étude expérimentale préalable de la substance pour en bien déterminer l'action sur l'organisme et les indications rationnelles.

Enfin la *quatrième* partie est l'étude clinique et thérapeutique proprement dite.

Avant d'entrer en matière, qu'il nous soit permis d'adresser ici tous nos remerciements à nos maîtres des hôpitaux et de la Faculté.

Que M. Dujardin-Beaumetz, qui nous a accueilli dans son service de l'hôpital Cochin, veuille accepter l'hommage de notre reconnaissance. C'est lui qui nous a fourni le sujet de

notre thèse et a mis à notre disposition le produit dont nous nous sommes servi pour nos expériences.

Nous ne saurions trop remercier cet excellent maître.

C'est du fond du cœur que nous adressons l'expression de notre bien vive gratitude à notre maître M. le D^r Laborde, professeur aussi savant qu'aimable.

Son laboratoire nous a été libéralement ouvert pour la partie physiologique et expérimentale de notre travail. Il a bien voulu, par ses conseils éclairés, nous diriger dans toutes les parties de notre thèse.

A lui nos meilleurs remerciements.

Que MM. les D^{rs} Sébilleau, professeur agrégé, Lafage, Dubief et Egasse, veuillent bien nous permettre de les remercier pour la bienveillance qu'ils nous ont toujours témoignée.

Que notre frère, Thalès Lully, avocat, nous permette de lui renouveler une fois de plus l'hommage de notre reconnaissance éternelle et de notre dévouement sincère.

Nous sommes heureux de pouvoir exprimer à M. le professeur Mathias Duval le témoignage de notre profonde gratitude pour l'insigne honneur qu'il nous fait en ayant bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION. — COUP D'ŒIL HISTORIQUE.

En ce temps de progrès, où la thérapeutique fait, de jour en jour, de nouvelles conquêtes, ce n'est pas sans une certaine satisfaction que nous entreprenons l'étude d'un corps nouveau.

Depuis longtemps, les chimistes et les thérapeutes s'efforcent à trouver dans les plantes possédant une action thérapeutique les différentes substances qui les constituent, enrichissant ainsi considérablement la matière médicale.

Cloëz, dans une note adressée à l'Académie des Sciences, le 28 mars 1870, signale dans l'essence d'eucalyptus deux corps spéciaux, l'un qu'il appelle eucalyptol, l'autre engendré par des réactifs chimiques auquel il donne le nom d'eucalyptène.

En faisant agir l'acide chlorhydrique sur l'essence pure d'eucalyptus, MM. les Drs Lafage et Anthoine ont isolé un corps cristallisé qu'ils ont reconnu être du bichlorhydrate d'eucalyptène. Ils ont proposé pour faciliter la prescription de l'appeler eucalyptéol.

Ce corps aurait, d'ailleurs, été signalé à une époque antérieure par des chimistes, mais les auteurs que nous venons de citer ont eu, les premiers, le mérite de l'avoir introduit dans la thérapeutique.

C'est cette substance peu connue jusqu'ici qui va faire l'objet de notre travail.

Avant d'entrer dans le cœur de notre sujet, nous pensons utile, pour bien mettre en lumière le produit que nous étudions et permettre la comparaison avec les autres dérivés de l'eucalyptus, de faire un exposé historique des travaux auxquels a donné lieu ce végétal.

L'eucalyptus globulus est un arbre de la famille des myrtacées, de la série des leptospermées, originaire de la Tasmanie et du Sud de l'Australie.

Il a été découvert en 1792, en Australie, par Labillardière, qui lui donna le nom qu'il porte, et qui l'employa pour dessécher les lieux marécageux.

Des voyageurs ayant remarqué que dans les régions, où existait une forêt d'eucalyptus globulus, la fièvre intermittente avait disparu, on planta ce végétal dans des foyers paludéens, et le succès vint couronner l'entreprise.

Nous savons aujourd'hui que c'est par les émanations odorantes de ses feuilles que l'eucalyptus contribue à faire disparaître le miasme paludéen et Bouchardat fait remarquer que ses feuilles, en se décomposant, ne donnent pas lieu, comme les autres plantes, au poison des marais, et qu'elles renferment des essences qui détruisent la vitalité de ce ferment.

C'est à juste titre que des voyageurs ont chanté les louanges de l'eucalyptus globulus. Non seulement, ils l'ont employé comme moyen prophylactique; mais encore ils l'ont administré à leurs compagnons atteints de fièvre intermittente. Depuis ce moment, ils virent la mort faire moins de ra-

vage dans leurs rangs. Voilà comment l'eucalyptus globulus fit son entrée triomphale dans le domaine de la thérapeutique.

Du jour où la renommée a fait connaître ses propriétés, on s'est efforcé à l'envi d'en propager la culture dans les différents pays de l'Europe. Ramel fut le premier qui l'introduisit en France, où l'arbre excita l'enthousiasme des thérapeutes d'alors.

En 1861, il attribue la cause de la salubrité du continent australien à l'immense diffusion des eucalyptus et autres myrtacées.

En 1870, Gimbert (de Cannes), dans un travail remarquable, démontra la valeur économique et commerciale de l'eucalyptus et ses différentes applications thérapeutiques.

En étudiant l'action de l'essence d'eucalyptus sur les animaux, il remarqua que quarante-cinq gouttes en injection sous-cutanée suffisaient pour tuer un lapin du poids de 400 grammes.

Avec une dose de cinquante gouttes, injectées sous la peau en deux fois, il tuait un lapin vigoureux de 600 grammes. En faisant absorber à un chien de taille moyenne cinquante gouttes d'essence d'eucalyptus, Gimbert nota du ralentissement de la respiration, des tremblements et de la prostration. L'animal titubait et ne pouvait plus se tenir sur ses pattes. A cette dose, on obtenait donc chez le chien des signes manifestes d'empoisonnement.

A doses non toxiques, on observait chez les animaux, un calme complet, du ralentissement de la respiration et de la circulation, et des effets antispasmodiques.

A doses élevées, la chaleur animale baissait, la circulation se ralentissait graduellement, ainsi que la respiration, le corps

devenait mou et flasque, la sensibilité s'éteignait et la mort arrivait, tantôt accompagnée d'un calme profond, tantôt précédée de quelques convulsions.

A l'autopsie, on ne trouvait aucune trace de lésion interne, tous les organes étaient exsangues.

Les observations ultérieures de Gubler faites en 1871, ont porté principalement sur l'homme. Cet auteur a vu qu'à la dose de un à deux grammes, l'eucalyptol donne lieu à une saveur brûlante qui se propage dans l'arrière-gorge et l'œsophage; l'estomac ressent la même impression de chaleur accompagnée de renvois odorants, rappelant l'origine et la présence de l'eucalyptol.

A la dose de deux à quatre grammes se produisent de la pesanteur épigastrique, des renvois odoriférants et des troubles digestifs. A ces troubles dyspeptiques succède quelquefois une diarrhée rappelant, comme les éructations, l'odeur d'eucalyptus. Des phénomènes de stimulation générale apparaissent. A la dose de trois à quatre grammes, Bonner (Dissert. 1873) observa de la céphalalgie congestive, du malaise général et des phénomènes d'ivresse, de la prostration intellectuelle, de la somnolence et de l'affaiblissement des réflexes; à cette même dose d'autres notèrent une diminution de la force et un ralentissement des battements du cœur.

(Siegen, Schläger, Göttingen, Dissert. 1874).

L'eucalyptol serait diurétique d'après Nothnagel et Rosbach (*Traité de thérap.* Paris, 1880).

Mosler prétend que la rate des chiens à qui on administre de l'essence d'eucalyptus devient plus dure et plus petite.

Nous venons de passer en revue les études de physiologie expérimentale et de toxicologie faites sur l'eucalyptus et ses

dérivés. Il nous reste à voir l'historique des travaux de thérapeutique auxquels il a donné lieu. Les états morbides dans lesquels on a employé, soit l'eucalyptus, soit son essence, sont très nombreux.

Il faut citer en première ligne :

Les fièvres intermittentes, puis d'autres affections telles que l'asthme, les bronchites, la tuberculose pulmonaire, les catarrhes vésicaux, etc.

En 1865, Tristani et Regulus Carlotti signalèrent ses vertus curatives dans la fièvre intermittente.

En 1866, Hardy l'employa dans le choléra et en obtint de bons résultats.

En 1867, Brunel, médecin français à Montévidéo, expérimenta scientifiquement l'eucalyptus dans les fièvres intermittentes et mit en lumière ses propriétés fébrifuges.

En 1868, Constantin Paul en a fait l'essai sur lui-même et a été guéri rapidement d'une bronchite capillaire.

D'après Gimbert qui s'est beaucoup occupé de la question, l'eucalyptus ou son essence calme la toux, favorise l'expectoration, diminue ou fait disparaître les râles et fait cesser l'extinction de voix quand elle existe.

Au dire de Gubler, c'est un médicament anti-catarrhal. Il ne fait que diminuer ou supprimer l'expectoration. L'eucalyptus trouve son indication la plus rationnelle dans les maladies des muqueuses et spécialement dans les affections subaiguës ou chroniques des voies respiratoires. L'action qu'il exerce sur la nature de l'expectoration se montre d'autant plus utile que la sécrétion est plus abondante, plus opaque et véritablement muco-purulente,

En 1870, Martin a attribué à l'emploi de l'eucalyptus un grand nombre de guérisons dans le choléra.

En 1872, Demarquay fit usage de l'eucalyptus pour la désinfection des plaies et obtint de bons résultats.

En 1875, Bucquoy a obtenu d'excellents succès dans la gangrène pulmonaire.

En 1876, les Pères trappistes ont obtenu des succès remarquables dans la fièvre intermittente.

Trousseau et Pidoux ont fait aussi observer que l'eucalyptus possède la propriété de diminuer l'expectoration et de la rendre moins purulente. Son action, disent-ils, se rapproche de celle de l'essence de térébenthine et du goudron.

Ils l'ont employé pour combattre l'ozène, les stomatites aphteuses et ulcéreuses, et aussi dans les maladies citées plus haut. (*Traité de thérap.*, 1877).

En 1877, Walcker signale et confirme les résultats obtenus par Bell.

En 1878, B. Bell vante l'emploi de l'eucalyptol dans l'entérite ulcéreuse de la fièvre typhoïde, dans l'angine couenneuse et le croup.

En 1879, Rodolfi fit remarquer que l'eucalyptus s'élimine peu par l'urine ; ce qui concorde avec l'opinion de Gubler (*Commentaire de thérap.*).

En 1882, Dujardin-Beaumetz recommande de donner l'eucalyptol dans la bronchite fétide et dans la phthisie pulmonaire.

En 1885, Bonamy (de Nantes) relate de nouveaux cas de gangrène pulmonaire traités et guéris par l'eucalyptus, venant confirmer les résultats de Bucquoy.

Il fait connaître les succès remarquables obtenus par le

D^r Saundry de New-Plymouth (Australie) dans la diphthérie, la bronchite, l'influenza.

Le D^r Bonamy conclut, dans son travail, que l'eucalyptus ou l'eucalyptol est le meilleur antiseptique des voies respiratoires.

Dans la même année F. Barthélemy et L. Blanchereau, de Nantes, ont employé l'eucalyptus dans la diphthérie et ont obtenu de signalés succès.

En 1887, le D^r Witthauer (*Memorabilien*, n. 3) après avoir étudié l'action de l'eucalyptus dans les catarrhes des bronches, dans la pneumonie caséuse, la tuberculose pulmonaire, conclut que dans la tuberculose l'eucalyptus donne d'aussi bons résultats que la créosote préconisée par Bouchard.

En 1889, Gingeot vante l'eucalyptol dans le traitement des bronchites vulgaires.

Il le conseille dans les bronchites anciennes, apyrétiques s'accompagnant d'expectoration facile et copieuse, et en injection sous-cutanée, chez les malades dont les voies digestives laissent à désirer.

D'après la plupart des auteurs que nous venons de citer, les diverses préparations d'eucalyptus sont souvent mal supportées par l'estomac, et, pour les faire tolérer, il faut y adjoindre un médicament opiacé quelconque. C'est pourquoi dans ces dernières années on a cherché à l'administrer par d'autres voies.

Ball, en 1887, l'employa en injection sous-cutanée dans la phthisie, et s'en est bien trouvé au point d'avoir pu faire, dans un cas, disparaître les bacilles dans les crachats.

A la même époque, M. le D^r Dujardin-Beaumetz l'administra également dans la phthisie pulmonaire en injec-

tion sous-cutanée, et arriva à modifier l'expectoration et à en diminuer la quantité. Il a conclu dans sa communication à l'Académie que ce n'est pas un médicament spécifique de la tuberculose, mais qu'il peut rendre de grands services dans cette affection. Les résultats obtenus par Bouveret et Pechadre sont en tous points semblables à ceux rapportés par Dujardin-Beaumetz.

Vouloir entreprendre de citer les noms de tous ceux qui se sont occupés de l'eucalyptus globulus et de ses dérivés serait nous entraîner trop loin de notre tâche.

En somme, on voit par cet aperçu rapide et succinct que, l'eucalyptus et ses dérivés sont des médicaments sérieux sur lesquels on peut fonder de grandes espérances.

Pour s'en convaincre, on n'a qu'à jeter un coup d'œil sur la liste interminable des auteurs français, allemands, italiens, espagnols, anglais, etc., qui ont écrit sur la question.

Le *bichlorhydrate d'eucalyptène*, autre dérivé de l'essence d'eucalyptus, découvert au mois de juin 1891, par MM. Lafage et Anthoine, fait l'objet actuel de notre étude.

Jouissant de toutes les propriétés thérapeutiques de l'essence d'eucalyptus et de l'eucalyptol, il a, sur ces produits, les avantages considérables suivants :

1° C'est un corps stable, chimiquement défini, toujours le même.

Quelle que soit la provenance des essences employées, le rendement du bichlorhydrate d'eucalyptène seul varie.

2° Sa toxicité est presque nulle au point que, injecté à la

dose de six grammes sous la peau des chiens, il n'a pas provoqué le moindre trouble morbide.

3° Il n'exerce aucune action irritante sur le tube gastro-intestinal, et est très bien supporté par l'homme et les animaux.

C'est ce que nous nous appliquerons à démontrer dans le cours de ce travail.

Nous pouvons affirmer, dès maintenant, et l'avenir, nous en sommes convaincu, viendra nous donner raison, que ce nouveau corps est appelé à remplacer désormais les autres dérivés de l'eucalyptus jusqu'ici employés en thérapeutique.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE.

§ 1. — *Etude chimique.*

Le produit cristallisé retiré de l'essence d'eucalyptus nous a été fourni par MM. Lafage et Anthoine qui l'ont préparé.

Avant eux, M. Voiry avait fait, à ce propos, des tentatives, qu'il est de notre devoir de rappeler, en nous reportant aux passages les plus catégoriques de sa thèse en pharmacie (Paris, 1888).

« Les différents chimistes, dit d'abord M. Voiry, qui ont étudié l'huile essentielle d'eucalyptus globulus ne se sont occupés que de l'eucalyptol et ont laissé passer inaperçus les corps intéressants qui entrent cependant pour une part importante dans la constitution de l'essence.

J'ai essayé de combler ces lacunes et j'ai été assez heureux pour pouvoir isoler et caractériser quelques corps dont on ignorait la présence dans cette huile essentielle. »

Dans un autre chapitre de la même thèse nous lisons ce passage qui mérite également d'être rapporté.

« *Action de l'acide chlorhydrique sur l'eucalyptol.* Traité par l'acide chlorhydrique gazeux et sec l'eucalyptol, soigneusement refroidi, donne un composé cristallisé en longues aiguilles, assez stable dans des conditions particulières, dans

l'air parfaitement sec et à la pression normale, en présence d'un excès de gaz chlorhydrique. Une trace d'humidité le décompose, et comme je l'ai établi moi-même directement, si on veut le distiller sous pression réduite, il se décompose en ses éléments : acide chlorhydrique, qui s'échappe par la trompe, et eucalyptol qui reste dans l'appareil. Ce composé chloré est identique à celui préparé par Woelkel avec le cineol. »

Dans ce même chapitre, il ajoute :

« Ce chlorhydrate d'eucalyptol ne se conserve même pas en tubes scellés à la température ordinaire, les cristaux disparaissent, se liquéfient, et, dans le liquide, on voit apparaître de fines gouttelettes aqueuses augmentant avec le temps; on peut expliquer cette réaction par l'égalité suivante :



Il y a formation de dichlorhydrate de terpilène et régénération d'eucalyptol avec formation d'eau. Quand on fait réagir brutalement l'acide chlorhydrique gazeux sur l'eucalyptol, la masse s'échauffe et finit par se transformer intégralement en dichlorhydrate de terpilène $\text{C}^{20}\text{H}^{16}_2\text{HCl}$. »

C'est ce dernier corps que M. Voiry, dans un article inséré dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* (1^{er} décembre 1892) prétend être celui étudié par M. Anthoine sous le nom de bichlorhydrate d'eucalyptène.

M. Voiry attribue à ce dichlorhydrate de terpilène deux origines :

« 1^o Action de l'acide chlorhydrique sur l'eucalyptol.

2^o Action de l'acide chlorhydrique sur un carbure terpilénique. »

Il conclut, dans son travail, que le dichlorhydrate de terpi-

lène provient de la réaction secondaire de l'acide chlorhydrique sur le terpane de l'eucalyptus (eucalyptol). Dans un autre chapitre nous lisons encore :

« Par un traitement convenable, j'ai isolé ce dichlorhydrate de terpilène $C^{10}H^{16}2HCl$, dont le point de fusion est situé entre 64° et 66° , température de fusion supérieure à celle des dichlorhydrates d'autres provenances. »

De son côté, M. Anthoine a fait les recherches suivantes consignées dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* (1^{er} novembre 1892) et que nous citerons presque textuellement.

Tout d'abord, M. Anthoine nous apprend qu'il s'est inspiré des travaux de MM. Berthelot, Welkel, Bouchardat, Lafont, Lauth, Oppenheim, Voiry, Schimmel, etc., sur les combinaisons de l'acide chlorhydrique avec les carbures d'essences, et qu'en suivant cette voie il est arrivé à isoler un corps cristallisé dont il se propose de rechercher les propriétés.

« En faisant agir directement, dit-il, l'acide chlorhydrique liquide sur des essences d'eucalyptus de provenances diverses, j'ai obtenu pour 100 parties d'essence une moyenne de 25 pour 100 d'un produit cristallisé en belles lames nacrées se formant au milieu d'un liquide noir, qui est formé en majeure partie par un bichlorhydrate liquide.

Le rendement a varié quelque peu, non pas sensiblement suivant la provenance de l'essence, mais suivant la température à laquelle on opère.

En fractionnant par distillation les essences et en traitant par l'acide chlorhydrique 3 portions fractionnées de 150 à 172, de 172 à 178, et au-dessus de 178, j'ai obtenu dans

les trois cas un produit identique au premier et presque toujours dans la même proportion (1).

Les produits plus ou moins colorés sont purifiés par plusieurs cristallisations dans l'éther de pétrole.

Le chlorhydrate ainsi obtenu se présente alors sous la forme de lamelles micacées d'une blancheur parfaite, d'une odeur faible, d'une saveur presque nulle d'abord, puis offrant un peu d'amertume après quelques instants.

Il fond à 50°, bout à 115°, mais il se décompose en forte proportion à cette température en donnant naissance à d'abondantes vapeurs d'acide ; la dissociation est complète à 170°.

Il ne devie pas la lumière polarisée. Il est presque insoluble dans l'eau. Cependant ce véhicule prend à son contact une saveur particulière, au bout de peu de temps il y a une faible dissociation, l'eau devient légèrement acide et on constate une odeur de terpinol.

Il est presque insoluble dans la glycérine. Il se dissout facilement dans l'éther, le chloroforme, les huiles grasses et volatiles, l'éther de pétrole, l'éther acétique, l'alcool. Même à froid ce dernier dissolvant le décompose en partie, il se forme un hydrate à odeur de terpinol.

Un courant de vapeur d'eau le décompose facilement avec formation d'un hydrate liquide d'odeur suave.

Si on dirige du gaz chlorhydrique à travers le corps porté à 100°, on obtient une sublimation du produit cristallisé souillé par une matière colorante rouge.

La soude ou la potasse ne le décomposent que faiblement

(1) Je n'ai vu dans aucun de ces traitements le produit fusible à 126°, c'est-à-dire un monochlorhydrate de carbure.

à froid, mais en portant à l'ébullition on constate bientôt l'odeur spéciale de l'hydrate de carbure.

Trois analyses de ce chlorhydrate ont donné les résultats suivants :

Premier	Deuxième	Troisième
C = 57,15	57,21	57,10
H = 8,80	8,79	8,90
Cl = 33,80	33,89	33,90

Si on admet la formule $C^{20}H^{16}_2HCl$, on aurait par le calcul les chiffres C = 57,41, H = 8,61, Cl = 33,97 qui se rapprochent sensiblement des premiers.

Ce corps est donc un bichlorhydrate d'eucalyptène, se rapprochant par ses propriétés chimiques du bichlorhydrate de térébenthène. »

C'est ce corps, dont nous avons fait l'étude; et en attendant que la question chimique soit tranchée, d'une façon définitive, nous conserverons la dénomination donnée par M. Anthoine. Il est certain que ce dernier en faisant connaître, d'une manière particulière, ce corps cristallisé a réalisé un réel progrès, car son bichlorhydrate d'eucalyptène peut rendre, comme nous l'allons démontrer, des services incontestables en thérapeutique.

§ 2. — Pharmacologie.

En raison de l'insolubilité presque absolue que nous venons de constater du bichlorhydrate d'eucalyptène, soit dans l'eau, soit dans la glycérine, il ne peut être employé et prescrit sous forme de solution.

Lully 4

D'un autre côté, la facilité avec laquelle il est décomposé par l'alcool, ne permet pas non plus son emploi à l'aide de ce véhicule.

C'est donc soit aux cachets, soit aux capsules gélatineuses, qu'il faut s'adresser pour prescrire le médicament.

Nous verrons dans la partie clinique, et à la suite de nos observations à quelles doses et dans quelles conditions il convient de le prescrire sous cette forme.

Sa solubilité dans l'huile peut permettre de formuler des solutions, qui pourraient au besoin servir pour les injections sous-cutanées, et surtout pour l'administration en lavement dont nous donnons également la formule plus loin.

On verra, du reste, que la solution huileuse nous a servi pour nos expériences.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE. — ACTION PHYSIOLOGIQUE DU BICHLORHYDRATE D'EUCALYPTÈNE.

C'est en étudiant l'action des médicaments sur les animaux qu'on arrive à saisir la façon dont ils agissent sur les tissus vivants.

Ce genre de recherches est de première utilité. Depuis longtemps déjà des hommes de grande valeur, tel que Magendie, Cl. Bernard, Vulpian, Longet, Brown-Séquard, Laborde, etc., nous ont montré tous les avantages que la thérapeutique peut retirer de la physiologie expérimentale. C'est grâce à elle que le thérapeute sait ce qu'il fait en administrant une substance médicamenteuse dans un cas donné. C'est elle qui donne la notion des effets des médicaments sur l'organisme vivant, et qui permet d'en apprécier d'avance l'action nocive possible, en faisant connaître leur toxicité. C'est elle enfin qui contribue à en montrer les indications préalables ou physiologiques, et par suite les applications possibles et rationnelles.

Imbu de ces idées, nous avons entrepris une série d'expériences sur les animaux, afin de préciser les effets de la nouvelle substance qui fait l'objet de notre étude.

Nous pouvons, dès maintenant, dire que nous sommes arrivé, par ce genre de recherches, à des résultats intéres-

sants; on verra plus loin quelles applications on peut en faire.

§ 1. — *Exposé des expériences.*

EXPÉRIENCE I

Effets de l'injection sous-cutanée (intra-musculaire et intra-péritonéale).
Phénomènes d'irritation et d'œdème locaux, sans accidents septiques.

Cobaye A. Poids 410 grammes.

Température rectale avant l'expérience 37°.

21 novembre. — Injection à 3 heures de l'après-midi sous la peau du dos de 0,50 centigrammes de bichlorhydrate d'eucalyptène dissous dans 1 gramme d'huile stérilisée. L'injection est poussée lentement.

On ne note aucun symptôme anormal. Pas de trouble de la sensibilité.

Une heure après, nouvelle injection de 0,50 centigrammes du bichlorhydrate d'eucalyptène dans les muscles de la cuisse droite. Pas de modification apparente; la sensibilité est conservée; la température n'a pas varié.

Le lendemain, la santé du cobaye est parfaite.

22 novembre. — A 2 h. 1/2 de l'après-midi, injection intra-péritonéale de 0,50 centigrammes du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Un peu de prostration. Respiration irrégulière, haletante et parfumée. Diminution de la réaction aux excitations. Poils hérissés. Conservation de la sensibilité.

A 6 heures. Même état.

23 novembre. — Le cobaye A est revenu à son état normal.

A 3 heures, nouvelle injection intra-péritonéale de 0,50 centigrammes du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Mêmes phénomènes morbides que précédemment.

24 novembre. — Retour à la santé parfaite.

On sacrifie l'animal par piqure du bulbe.

Autopsie. — Cavité abdominale, infiltration séro-huileuse avec des épanchements dans l'épaisseur de la paroi abdominale à l'endroit piqué.

Cavité thoracique. — Poumons congestionnés et contenant des gouttelettes d'huile répandant à la coupe une forte odeur de bichlorhydrate d'eucalyptène.

La patte injectée était douloureuse, dure et œdématiée du vivant de l'animal. L'incision de cette patte fait voir des taches ecchymotiques.

Pas de phénomène septique dans les différents points piqués.

EXPÉRIENCE II

Effets de l'injection sous-cutanée et intra-péritonéale. Accidents généraux à la suite de cette dernière. Signes d'irritation locale œdémateuse, sans accidents septiques. Odeur aromatique s'exhalant de la coupe des poumons.

Cobaye B.

Poids 445 grammes. Température rectale avant l'expérience 39°.

21 novembre à 3 heures. — Injection sous-cutanée de 0,50 centigrammes de bichlorhydrate d'eucalyptène.

Rien de particulier à signaler après l'injection.

Pas de trouble de la sensibilité.

Après une heure, injection intra-musculaire à la cuisse droite.

A 5 heures, aucune modification appréciable.

22 novembre. — A 3 heures injection intra-péritonéale d'un gramme du bichlorhydrate d'eucalyptène dissous dans 2 grammes d'huile stérilisée.

Peu de réaction locale,

Après quelques instants, abattement et somnolence. Respiration accélérée. Indifférence aux excitations et attitude témoignant un état de douleur.

23 novembre. — Aggravation de l'état général.

La sensibilité au pincement est conservée, mais il y a un degré assez marqué de lenteur à la réaction. Si on le pince, si on l'excite, le cobaye ne remue pas. Respiration très fréquente.

Mouvements du cœur précipités.

L'animal n'a pas mangé depuis le jour de l'expérience.

On attend au lendemain pour voir l'issue de cette situation anormale.

La région de la cuisse où a été pratiquée l'injection est manifestement gonflée et indurée.

24 novembre. — Le cobaye est dans le même état et très affaibli, il est sacrifié par piqûre du bulbe.

L'autopsie révèle des désordres identiques à ceux signalés chez le cobaye A.

Congestion généralisée de la surface péritonéale.

Epaississement oedémateux dans les muscles qui ont été le siège de l'injection.

Congestion intense, généralisée des deux poumons, avec ecchymoses sous-pleurales, principalement aux deux bases.

Les poumons extraits de la cavité thoracique et examinés de près, révèlent d'une façon incontestable l'odeur caractéristique du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Cette même odeur se perçoit encore mieux à la coupe des poumons.

Enfin la vessie ayant été extraite avec les précautions néces-

sâirés pour conserver l'urine qu'elle contenait, celle-ci, quoique en très petite quantité versée dans un verre très propre, répand aussi une odeur faible mais réelle du produit. Cette odeur s'accroît d'une manière très évidente lorsqu'on ajoute à l'urine du sel marin jusqu'à saturation.

Le dépôt obtenu en traitant la préparation précédente par de l'éther a dégagé nettement après évaporation la même odeur.

Les parties injectées, quoique œdématisées et infiltrées, n'offrent aucune trace de phénomènes septiques.

EXPÉRIENCE III

Effets de l'injection sous-cutanée et intra-péritonéale. Signes d'irritation locale. Signes fonctionnels à la suite de cette dernière. Pas de phénomènes septiques.

Ingestion quotidienne. Odeur aromatique de l'air expiré, des matières fécales et de l'urine. Pas de troubles généraux. Pas de lésion des organes internes.

Chien pesant 700 grammes. Quantité d'urine normale des 24 heures 730 grammes.

4 novembre, 3 h. 1/2. — Injection sous la peau du dos de deux grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène dissous dans 5 centimètres cubes d'huile stérilisée.

Aussitôt après l'injection, irritation locale se manifestant par une agitation continue de l'animal.

A 5 heures. — Calme parfait. Ce même chien est enfermé dans sa cage, et mange moins avidement que d'habitude.

5 novembre. — L'urine des 24 heures est de 350 grammes.

Ce même chien se porte bien.

L'animal est laissé longtemps en repos.

12 novembre, 3 heures. — Injection intra-péritonéale de deux grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Mêmes signes d'irritation locale que précédemment : excitation et tremblement.

Signes fonctionnels : vomissement alimentaire dépourvu d'odeur et défécation en petite quantité. Respiration haletante et parfumée.

A 6 heures. — Somnolence et indifférence aux caresses.

Ce chien refuse les aliments qui lui sont offerts.

13 novembre. — Même état de somnolence, l'animal pousse par intervalles de petits cris plaintifs.

14 novembre. — Retour à l'état normal.

15 novembre. — Le chien reçoit par la gueule deux grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Aucun phénomène, ni du côté du tube digestif, ni du côté de la circulation et de la respiration.

16 novembre. — A 3 heures, absorption par la gueule de trois grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Une heure après, abattement et somnolence. L'air expiré exhale l'odeur du produit.

A 5 heures, l'animal avale avec voracité sa ration d'aliment. Urine limpide et légèrement odorante. Conservée dans un verre, elle est restée près d'un mois sans présenter de fermentation ammoniacale. Pas de matières fécales.

18 novembre. — Le chien est tout-à-fait bien. Matières fécales dures et en très petite quantité.

A 4 heures, l'animal reçoit par la gueule 4 grammes du produit. On n'observe aucun symptôme morbide.

A 6 heures, il mange copieusement.

19 novembre. — Pas de matières fécales.

Le chien est laissé en repos.

29 novembre, 5 heures. — Ce même chien absorbe par la gueule six grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Une heure après : Abattement et somnolence. Respiration accélérée et exhalant l'odeur du produit.

A 7 heures. Cet animal mange comme d'habitude.

30 novembre. — Dans la nuit d'hier, vomissement assez abondant de matières alimentaires contenant des parcelles blanchâtres présentant l'odeur et l'aspect du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Malgré ce symptôme fonctionnel, le chien est en parfaite santé.

A 2 h. 45. Ce même chien reçoit par la bouche 5 grammes de bichlorhydrate d'eucalyptène.

Il supporte bien cette dose. Son haleine répand, comme dans les cas précédents, l'odeur du produit.

A 6 heures. Il mange avidement sa nourriture.

1^{er} décembre. — Pas d'urine ni de matières fécales.

A 5 heures. Ingestion par la bouche d'une dose semblable à celle d'hier.

Même résultat que précédemment. Matières fécales en petite quantité, répandant très nettement l'odeur du bichlorhydrate d'eucalyptène. Conservées pour être analysées.

2 décembre. — Ce même chien se porte bien.

A 2 h. 1/2. On l'immole par piqûre du bulbe.

L'autopsie nè révèle rien d'anormal. Tous les organes sont sains.

Conclusion. — L'administration suivie du bichlorhydrate d'eucalyptène ne détermine aucune sorte de lésion du tube digestif, ce qui concorde avec l'absence de symptômes morbides.

EXPÉRIENCE IV

Effets de l'injection sous-cutanée. Signes immédiats d'irritation locale

Pas d'accidents septiques et généraux.

Absorption quotidienne Absence de phénomènes généraux. Odeur aromatique prononcée de l'haleine, des matières fécales et de l'urine. Pas de lésion des organes internes.

Chien pesant 15 k. 500.

3 novembre, à 4 heures. — Injection sous-cutanée dans la patte gauche de trois grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène en solution dans 6 grammes d'huile stérilisée.

Pas de cris pendant l'injection. A 5 heures, signes immédiats d'irritation locale. Agitation, l'animal allonge son cou, se retourne dans tous les sens, lèche sa blessure et prend une attitude révélant sa douleur. Par moments quelques mouvements convulsiformes.

Quelques minutes après, somnolence n'allant pas jusqu'au véritable sommeil.

A 6 heures. Retour à son état normal : l'animal absorbe rapidement sa nourriture.

4 novembre, à 3 heures. — Ingestion par la sonde œsophagienne de 3 gr. 50 du bichlorhydrate d'eucalyptène. Aucun symptôme. Appétit aussi bon qu'avant l'expérience.

5 novembre, à 3 heures. — Absorption par la gueule en une seule fois de cinq grammes du produit.

Comme dans le cas précédent : on n'observe ni nausées, ni vomissements, ni diarrhée.

A 6 heures, ce chien avale gloutonnement sa ration d'aliment.

Les matières recueillies dans la nuit d'hier sont en petite quantité, dures, répandant une odeur aromatique qui rappelle la subs-

tance. Elles sont conservées dans une soucoupe pour être observées pendant un certain temps.

6 novembre. — Matières fécales toujours dures, en petite quantité et exhalant une odeur aromatique très prononcée. Urine des 24 heures 1305 grammes.

7 novembre, à 3 heures. — Ingestion par la gueule de huit grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène. Aucun phénomène morbide, la respiration n'est pas modifiée. L'air expiré exhale l'odeur atténuée du produit.

A 6 heures le chien mange avec autant de voracité que précédemment. Urine des 24 heures 1200 grammes légèrement parfumée.

8 novembre. — Urine des 24 heures, 1305 grammes, légèrement odorante.

9 novembre. — Urine des 24 heures, 1305 grammes, inodore.

10 novembre. — Urine des 24 heures 600 grammes.

11 novembre. — Urine des 24 heures, 1200 grammes, inodore.

A 4 heures le chien reçoit par la sonde œsophagienne dix grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène. Dose bien supportée par l'animal, n'ayant manifesté aucun symptôme morbide.

L'haleine est, comme dans les cas précédents, parfumée.

A 6 heures. — Autant d'appétit qu'avant l'expérience.

12 novembre. — Urine des 24 heures 1250 grammes avec odeur aromatique.

Pas de matières fécales.

13 novembre. — Urine des 24 heures, 1250 grammes, odeur aromatique moins prononcée que celle de l'urine précédente.

Les matières fécales recueillies dans la nuit d'hier sont encore en petite quantité et répandant l'odeur du produit. Elles sont conservées pour l'analyse.

14 novembre. — Urine des 24 heures, 900 grammes, pas d'odeur particulière.

15 novembre. — Urine des 24 heures, 1200 grammes. Matières fécales ayant l'odeur des selles ordinaires.

A 3 heures, absorption de seize grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène par la gueule.

Aucun symptôme particulier. L'haleine exhale comme dans le cours de l'expérience l'odeur du produit.

A 6 heures, l'animal avale rapidement sa ration d'aliment.

16 novembre. — Dans la nuit d'hier, diarrhée très abondante avec selles liquides exhalant l'odeur *sui generis* du bichlorhydrate d'eucalyptène. Urine des 24 heures 825 grammes.

Malgré ces troubles fonctionnels traduits par de la diarrhée et un abaissement du taux de l'urine, la santé générale de l'animal est excellente.

17 novembre. — Urine des 24 heures 1500 grammes. Pas de matières fécales. Maintien de l'état de parfaite santé.

18 novembre. — Urine 850 grammes, inodore.

Matières fécales recueillies pour être analysées. Il est impossible de faire prendre au chien le produit par la bouche. Il paraît en être dégoûté alors que jusqu'à ce jour il l'a ingéré très volontiers.

8 décembre, à 3 heures. — Injection sous la peau du dos de six grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Comme plus haut, signes immédiats d'irritation locale.

Deux heures après, l'haleine exhale l'odeur très nette du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Pas de modification appréciable dans l'état fonctionnel de l'animal. Les matières recueillies dans la nuit répandent l'odeur du produit.

Le lendemain, l'animal se porte à merveille.

On l'immole par piqûre du bulbe.

L'autopsie ne révèle aucune lésion des différents appareils de l'organisme. Taches ecchymotiques seulement à l'endroit piqué, sans phénomènes septiques.

Cette dernière expérience confirme pleinement notre conclusion de l'observation III dont la relation nécropsique est identique.

Il résulte de cette double série d'expériences, d'une façon générale, que le bichlorhydrate d'eucalyptène n'exerce, même à doses relativement élevées, aucune influence nocive sur l'organisme.

C'est déjà là une acquisition importante au point de vue des applications pratiques, qui peuvent être faites de ce produit.

Mais, ces mêmes expériences mettent en relief plusieurs faits relatifs à l'absorption et à l'élimination de la substance, faits qui méritent d'être examinés en détail, car il va être possible d'en tirer certaines conclusions importantes également au point de vue pratique.

§ 2. — *Phénomènes d'absorption et d'élimination sous l'influence du bichlorhydrate d'eucalyptène.*

L'intestin paraît être l'organe principal d'absorption du bichlorhydrate d'eucalyptène; les poumons, les reins et l'intestin lui-même, en sont les organes d'élimination.

Le tube gastro-intestinal supporte, comme on vient de le voir, par l'expérimentation physiologique, très bien le médicament.

Il faut employer des doses massives pour arriver à la période d'intolérance. Cette période est caractérisée chez l'animal par une diarrhée très abondante constituée par des selles liquides dans lesquelles on trouve le produit en nature avec sa couleur et son odeur caractéristiques.

Quelle que soit la voie par laquelle on l'administre : l'haleine, les matières fécales et l'urine présentent l'odeur aromatique caractéristique de l'eucalyptus.

Pour constater l'élimination par le poumon, il suffit de sentir l'haleine des animaux, de même, ainsi qu'on le verra au chapitre clinique, que celle des malades auxquels on a fait ingérer le médicament; elle exhale le parfum atténué du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Le fait est si apparent que les malades même, après un lavement au bichlorhydrate d'eucalyptène, attirent notre attention sur ce point, en nous disant que leur haleine offre une odeur qu'ils ne peuvent définir.

C'est, d'ailleurs, en s'éliminant par le poumon, que le bichlorhydrate d'eucalyptène produit les effets que nous constatons sur cet organe, ainsi que le démontrent surtout les expériences sur les cobayes (voir exp. I et II).

Il est à remarquer qu'il faut faire ingérer de très fortes doses avant de produire un effet irritatif sur la muqueuse bronchique.

Le bichlorhydrate d'eucalyptène ne produit donc pas sur l'appareil respiratoire les mêmes effets irritants que la créosote qui donne lieu, même à faible dose, à des poussées congestives.

Les reins, quoique d'une façon beaucoup moins apparente que l'intestin, éliminent le bichlorhydrate d'eucalyptène.

L'urine recueillie et examinée scrupuleusement exhale ordinairement l'odeur faible du produit. Quelquefois cependant, elle reste inodore, et nous avons même pu avoir la pensée de dénier au rein, au début de nos recherches, un rôle d'élimination. Il n'en est rien. Il suffit pour percevoir

cette odeur dans toute sa netteté d'employer le procédé que nous indiquons plus loin ; et qui consiste à saturer l'urine de sel marin, à la traiter par l'éther et à décanner après évaporation ; le dépôt révèle alors l'origine de sa provenance.

Enfin, l'intestin est une des voies d'élimination du produit comme il en est une voie d'absorption. Les matières qui y circulent perdent toute mauvaise odeur, et deviennent parfumées (Expériences III et IV).

L'odeur des fèces suffisant à elle seule pour entraîner la conviction, nous aurions pu très bien, en pareille occurrence, nous passer de réactif chimique. Toutefois, afin de donner à nos recherches une plus grande rigueur scientifique, nous les avons analysées, et le procédé signalé ci-après (p. 36) et que nous avons mis en pratique dans nos expériences, nous a toujours démontré dans les matières l'existence d'un résidu blanchâtre qui n'est autre que le produit en nature.

En somme, quelle que soit la voie employée, le bichlorhydrate d'eucalyptène s'élimine par les poumons, l'intestin et les reins.

La durée d'élimination est très rapide, passé vingt-quatre heures, on ne trouve aucune trace du médicament dans l'organisme (Autopsies de nos chiens).

En poursuivant attentivement l'interprétation des phénomènes observés chez les animaux, nous avons remarqué que le bichlorhydrate d'eucalyptène avait une tendance à diminuer les sécrétions.

Ainsi, la gueule de nos chiens était dans le cours de l'expérience plutôt sèche qu'humide. De même, nous avons vu à haute dose, une diminution notable de la quantité d'urine des vingt-quatre heures qui était tombée à peu près à la moi-

tié de son poids normal. Même à doses modérées et très bien tolérées par l'animal, nous avons enregistré un poids d'urine encore inférieur au poids ordinaire.

Cette même influence se fait aussi sentir sur la sécrétion intestinale. Les animaux soumis à l'expérience restaient deux et même trois jours sans donner de matières fécales.

La même diminution sécrétoire s'observe du côté de la muqueuse bronchique, et c'est là certainement un des mécanismes de l'action thérapeutique de la substance.

§ 3. — *Procédé de recherche du produit, après élimination dans les matières fécales et dans l'urine.*

1° Pour la recherche dans l'urine, deux moyens peuvent être employés :

Le premier consiste à distiller l'urine dans une cornue en verre munie d'un récipient en ayant soin de bien refroidir les produits de la distillation. Les premières parties de cette distillation doivent renfermer le produit odorant qui est une essence.

Le deuxième moyen consiste à saturer l'urine de sel marin et à traiter par l'éther très pur.

L'éther évaporé à l'air libre doit laisser le produit odorant comme résidu.

En raison de sa simplicité, le second moyen est préférable et doit être adopté en clinique.

2° Recherche dans les excréments.

Dans les excréments on doit trouver le produit en nature non décomposé.

Dessécher les excréments dans une cloche en présence de

l'acide sulfurique ou du chlorure de calcium avec ou sans vide, les traiter par l'éther, le chloroforme ou le pétrole léger, laisser évaporer à l'air libre; le produit doit se déposer à l'état cristallisé.

C'est ce procédé que nous avons mis en œuvre dans les observations expérimentales, et qui nous a donné les résultats consignés dans nos expériences.

§ 4. — *Propriétés antifermentescibles et antiseptiques du bichlorhydrate d'eucalyptène.*

En poursuivant nos expériences physiologiques, nous avons constaté que le bichlorhydrate d'eucalyptène empêchait la putréfaction. Ce fait ne pouvait d'ailleurs nous étonner en aucune façon, étant donné que toutes les parties de l'*eucalyptus globulus*, dont le bichlorhydrate d'eucalyptène est un dérivé, jouissent de propriétés antiseptiques bien connues. Ramel a même fait remarquer que les feuilles en se décomposant n'altèrent point la pureté de l'eau dans laquelle elles baignent. M. Gimbert (de Cannes), d'autre part, a montré la valeur antiseptique d'un dérivé, l'eucalyptol, dont nous verrons l'identité presque absolue, à cet égard, avec le bichlorhydrate d'eucalyptène.

Nous avons conservé à l'air libre, dans un vase, le sang des animaux que nous avons sacrifiés; il est resté plus d'un mois sans qu'il s'y soit formé de vibrions ou de bactéries.

Nous n'avons jamais pu déceler aucune odeur appréciable dans le sang des animaux soumis à l'expérience, néanmoins, le sang s'est coagulé normalement et n'a jamais fermenté.

Sur tous les animaux que nous avons ouverts, nous n'a-

vons jamais observé aucun phénomène septique à l'endroit où nous avons porté nos piqûres.

Nous avons trouvé quelquefois que les parties animales piquées étaient dures, œdématisées et douloureuses à la pression (expériences sur les cobayes et sur les chiens), mais les parties ont constamment résisté à la putréfaction.

Le bichlorhydrate d'eucalyptène exerce donc un véritable *embaumement* sur les éléments anatomiques des tissus vivants.

Nous avons de même recueilli l'urine de nos chiens.

L'urine des 24 heures après l'administration du médicament placée dans un flacon s'est maintenue vingt jours sans présenter rien de particulier, et ce n'est qu'à partir de ce temps qu'elle a commencé à fermenter en répandant une odeur ammoniacale et en se troublant.

L'urine recueillie, après un jour de repos de l'animal, a fermenté au bout de dix jours en se couvrant de myceliums.

L'urine normale de l'animal prise comme témoin, fermentait après 24 heures en exhalant une odeur fétide et en se couvrant d'une production abondante de myceliums.

Ce fait nous donne une nouvelle preuve du passage de la substance dans l'urine.

Nos recherches ont également porté sur les matières fécales.

Le 10 novembre 1892, nous fîmes l'expérience suivante :

Dans une soucoupe devant nous servir de témoin nous plaçons des matières fécales d'un chien non soumis à l'ingestion du médicament.

Cinq heures après avoir administré à ce même animal, six grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène, nous prélevons les fèces qu'il émet.

Le 17 novembre, les matières fécales de la soucoupe témoin répandaient une odeur infecte et étaient couvertes de moisissures; tandis que celles de la deuxième soucoupe n'avaient éprouvé aucune modification appréciable; elles avaient conservé leur forme et leur aspect normal.

Elles exhalaient toujours fortement le parfum du bichlorhydrate d'eucalyptène. Elles se sont desséchées et n'ont jamais fermenté.

Ceci nous fournit une nouvelle preuve de l'élimination par l'intestin.

Ces expériences ont été renouvelées, plus d'une fois, dans les mêmes conditions, et ont toujours fourni les mêmes résultats.

150 grammes d'urine fraîche normale soigneusement filtrée additionnée de deux grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène et placée dans un verre, sont restés près d'un mois, sans présenter aucune modification appréciable.

La même quantité d'urine placée dans un verre et sans addition du bichlorhydrate d'eucalyptène a fermenté après 24 heures.

En présence de ces faits qui sont si concluants et qui démontrent surabondamment l'action antiseptique du nouveau agent, nous avons jugé qu'il était inutile de multiplier davantage nos expériences sur les liquides organiques.

En somme, quelle que soit la partie animale que l'on soumette à l'action du nouveau produit, que ce soit le sang, l'urine ou une substance fermentescible quelconque, on constate toujours un retard notable dans le développement des cultures.

Malgré le peu de valeur relative que nous accordons aux expériences faites *in vitro*, nous avons examiné toutefois quelle était l'action du bichlorhydrate d'eucalyptène sur les micro-organismes.

Nous avons procédé de la façon suivante :

Chaque tube de culture contenait 10 centimètres cubes de bouillon peptonisé alcalin ordinaire.

Les tubes ont été stérilisés à l'autoclave, après quoi ils ont été inoculés par les procédés habituels avec les micro-organismes suivants : bacille pyocyanique, bacille d'Eberth.

Le premier tube, inoculé le 18 novembre avec le bacille pyocyanique donne, le 28 novembre, les résultats suivants :

0.05 cent. du bich. d'euc., le bac. pyoc. a poussé teinte verte.	
0.10 — — — — — id.	id.
0.20 — — — — — id.	id.
0.35 — — — — — id.	id.
0.50 — — — — —	Faible croissance, pas de teinte verte, bouillon simplement trouble.
0.75 — — — — —	Aucune croissance.
1 gr. — — — — —	Culture nulle.

Pour empêcher la croissance du bacille pyocyanique, il faut donc 75 grammes du bichlorhydrate d'eucalyptène par litre de bouillon nutritif.

Bacille d'Eberth.

Même disposition que précédemment.

0,05 cent. du bichl. d'eucaly., le bac. d'Eberth a poussé	
0,10 — — — — — id. id.	
0,20 — — — — — id. id.	
0,25 — — — — — id. id.	
0,50 — — — — — id. a poussé faiblement	
0,55 — — — — — id. n'a pas poussé.	
0,60 — — — — — id. id.	
0,75 — — — — — id. id.	
1 gr. — — — — — id. id.	

Il faut pour empêcher la culture du bacille d'Eberth 55 grammes de bichlorhydrate d'eucalyptène par litre de bouillon nutritif.

Ainsi l'action antiseptique ou anti-fermentescible du bichlorhydrate d'eucalyptène, qui est si manifeste sur des êtres vivants, n'est pas moins évidente quand on opère *in vitro* sur les micro-organismes.

Conclusions tirées de l'observation expérimentale.

En résumant les considérations dans lesquelles nous venons d'entrer, il ressort :

1° Que le bichlorhydrate d'eucalyptène est non toxique et peut être employé *largà manu* sans produire d'accidents ;

2° Qu'il est antiseptique, ainsi que le montrent son rôle

antiputride sur les substances organisées et son action sur les micro-organismes étudiés plus haut.

Etant donné ses multiples voies d'élimination (poumon, intestin et rein), il peut être considéré comme un *antiseptique général*.

3° De plus, il tend à diminuer ou à ralentir les sécrétions;

4° Enfin, l'étude expérimentale préalable de l'action physiologique nous a permis de prévoir que le bichlorhydrate d'eucalyptène peut rendre de véritables services dans un certain nombre de maladies, que nous allons passer en revue.

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE.

L'étude physiologique qui précède sur le bichlorhydrate d'eucalyptène devait, comme on l'a vu, naturellement nous amener aux applications thérapeutiques.

Son action, bien déterminée préalablement sur les animaux, nous permettait de prévoir dans quelles conditions morbides il serait rationnel d'en faire les applications.

Pour se convaincre combien l'étude physiologique et expérimentale nous a été ici, comme dans toutes ces questions, utile, il suffit de parcourir la relation des faits cliniques qui vont suivre, et qui se trouvent divisés, selon la nature de la maladie, et le but à atteindre, en trois catégories distinctes :

- 1° Tuberculose pulmonaire ;
- 2° Bronchite chronique, à côté de laquelle nous plaçons un cas de pneumonie ;
- 3° Fièvre typhoïde avec diarrhée fétide.

§ 1. — *Relations des faits.*

I. — Tuberculose pulmonaire.

OBSERVATION I

Tuberculose pulmonaire, à la première période. — Expectoration verdâtre. — Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. — Modification de l'état général et des crachats. — Disparition des signes stéthoscopiques.

M. X..., âgé de 20 ans, imprimeur, entre le 13 octobre 1892, salle Beau, lit n° 13.

Rien d'intéressant dans ses antécédents héréditaires.

Antécédents morbides. — Il a eu la rougeole à 5 ans.

A 15 ans, il a eu une forte émotion à la suite de coups qu'il a reçus, il a fait alors une maladie ayant duré quinze jours sur laquelle il ne peut fournir de renseignements précis; toutefois il se rappelle qu'il était couvert de taches de sang sur tous ses membres.

Depuis ce temps-là, le malade dit s'enrhumer tous les hivers. Il y a un mois, à la suite d'un refroidissement, M. X... s'est mis à tousser, à expectorer des crachats verdâtres très abondants.

Il vient en cet état nous consulter. Le jour même de son arrivée il a eu une hémoptysie qui fut arrêtée par une potion d'ergotine.

Le lendemain, nouvelle hémoptysie qui s'arrêta d'elle-même. Il n'a pas de diarrhée.

La température axillaire est de 38°.

Il présente, surtout la nuit, des sueurs sur la poitrine et le cou; quelques petits frissons après son repas. Il a maigri et perdu ses forces, mais l'appétit et le sommeil sont restés bons.

La percussion dénote une diminution de la sonorité en arrière au sommet du poumon droit.

L'auscultation fait entendre une expiration prolongée à droite, en haut et en arrière quelques craquements à la fin de l'expiration.

Le poumon gauche ne présente aucun signe morbide.

Le 23 octobre. — On commence à le traiter par le bichlorhydrate d'eucalyptène à raison de 1 gramme par jour en cachets.

Le 23 novembre. — Le malade nous fait observer qu'il ne transpire plus la nuit.

La toux disparaît, et il ne crache presque pas. Son haleine, nous dit-il, sent l'odeur du produit. En effet, ses crachats sont parfumés. La fièvre a cessé.

Le 4 décembre. — Le malade quitte l'hôpital.

Son état général est satisfaisant. Il n'a aucun trouble digestif, et a bien supporté le médicament. Il n'a pas de diarrhée. Son appétit est toujours excellent.

Nous constatons, à l'auscultation, la disparition des craquements cités plus haut.

De cette observation, nous sommes en droit de conclure que quand les lésions anatomiques sont peu avancées, le bichlorhydrate d'eucalyptène agit très heureusement et peut même amener la guérison.

OBSERVATION II

Tuberculose pulmonaire à la première période. Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. Modification de la toux et des signes stéthoscopiques.

La nommée J..., âgée de 20 ans, domestique, entre le 20 juillet 1892, salle Briquet, lit n° 17.

Ses antécédents héréditaires sont sans intérêt.

Elle a été réglée à 15 ans et toujours régulièrement.

A 15 ans, elle a eu la coqueluche.

Elle s'est mariée à 17 ans et est devenue enceinte quelques mois après.

Dans le cours de sa grossesse, elle fut continuellement malade et perdit beaucoup de sang.

L'accouchement a eu lieu normalement. La malade avait nourri son enfant.

Neuf mois avant son entrée à l'hôpital, elle s'est aperçue qu'elle commençait à perdre ses forces et qu'elle ne pouvait pas marcher longtemps.

A cette même époque, elle a craché du sang et a toussé fréquemment par quintes.

A son entrée à Cochin, on s'est aperçu qu'elle avait une tumeur blanche du genou droit.

L'examen du poumon révèle de l'expiration prolongée à droite et une inspiration rude sous la clavicule du côté droit.

On la soumet à l'immobilisation pour sa tumeur blanche du genou, et on lui donne un gramme de bichlorhydrate d'eucalyptène par jour.

Le 2 octobre. — Un examen minutieux du poumon démontre la disparition de tout signe stéthoscopique morbide.

La malade ne tousse plus ; elle n'a pas craché de sang. Son appétit s'est amélioré au point qu'elle se plaint de ce que la nourriture de l'hôpital ne lui suffit plus.

Cette observation prouve manifestement (c'est pourquoi nous l'avons rapportée), l'efficacité du nouvel agent dans la tuberculose pulmonaire au début.

Le 4 octobre. — On fait passer la malade en chirurgie pour son affection locale.

OBSERVATION III

Tuberculose pulmonaire à la deuxième période. — Crachats muco-purulents, abondants. — Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. — Modification rapide des phénomènes septiques et des crachats qui deviennent inodores. — Arrêt des lésions locales.

V..., âgé de 26 ans, menuisier en bâtiment, entre le 19 juillet 1892, n° 11 bis, de la salle Beau.

Rien d'intéressant à signaler dans ses antécédents héréditaires. Cet homme nous dit qu'il n'a jamais été malade dans sa jeunesse.

En juin de cette année, le malade remarque qu'il tousse sec et plus qu'à l'ordinaire, et qu'il perd ses forces. A cette même époque, il a craché un peu de sang et a présenté de la fièvre sur tout le soir.

Le malade maigrissait de jour en jour. Il consulta un médecin qui lui prescrivit un traitement anti-bacillaire.

Voyant que son état ne s'améliorait pas, il s'est décidé à entrer à l'hôpital.

A l'examen, il présente les particularités suivantes.

De taille moyenne, amaigri, d'aspect peu vigoureux, le malade a un faciès assez nettement tuberculeux.

La toux est quinteuse et intermittente. Les crachats sont épais et muco-purulents, exhalant une odeur infecte si abondants qu'ils remplissent quotidiennement son crachoir.

Son haleine offre une fétidité telle que son voisin de lit en est incommodé.

Son appétit est assez bon.

Il n'a ni diarrhée, ni sueurs nocturnes.

La percussion dans la fosse sous-claviculaire gauche réveille ses quintes de toux et dénote de la matité.

Au sommet droit en avant la sonorité est normale.

A l'auscultation, on trouve au sommet gauche, en arrière dans la fosse sus-épineuse une respiration soufflante, de l'expiration prolongée et des craquements humides.

L'examen bactériologique révèle dans les crachats la présence de bacilles de Koch.

On soumet ce malade dès son entrée au traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène (un gramme par jour en cachet) qui est continué pendant les mois de juillet, d'août, de septembre, jusqu'au 18 octobre. A cette époque le malade, se trouvant amélioré, demande sa sortie.

L'état général est sensiblement amélioré, la toux beaucoup moins fréquente, l'haleine sans odeur.

Les crachats sont devenus filants, visqueux et inodores.

A l'auscultation, on ne trouve plus de craquements humides. La fièvre vespérale a disparu.

Le malade a bien supporté le médicament, et ne s'est jamais plaint de souffrir de son estomac. Il avait un appétit excellent et réclamait à chaque instant une nouvelle augmentation de sa ration d'aliment.

Sous l'influence du bichlorhydrate d'eucalyptène, la lésion tuberculeuse a rétrogradé.

OBSERVATION IV

Tuberculose pulmonaire à la deuxième période. — Diarrhée et sueurs nocturnes. — Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. — Disparition de la diarrhée et des sueurs nocturnes. — Etat stationnaire des lésions locales.

L. M..., 19 ans, imprimeur, est entré le 8 octobre 1892, salle Chauffard, lit n° 9.

Son père est bien portant. Sa mère est morte tuberculeuse.

Il a eu trois frères dont l'un est mort de tuberculose ; les deux autres jouissent d'une bonne santé. Une sœur bien portante.

Cet homme n'a jamais été malade dans son enfance.

Le 11 août de cette année il contracte une bronchite légère et, à partir de cette époque, se met à tousser fréquemment et à présenter une expectoration peu abondante et de couleur verdâtre.

Chaque fois qu'il s'exposait au froid, il avait du frisson, de la fièvre ; et il était contraint de garder le lit.

Sur les conseils d'un médecin, il rentre à l'hôpital.

Ce malade est pâle, amaigri et paraît épuisé.

En se réveillant quelquefois la nuit, il s'aperçoit qu'il est couvert de sueur.

Il mange peu, et a de la diarrhée.

Sa température est de 38°,7.

A la percussion, on trouve de la matité au sommet des deux poumons.

A l'auscultation : à gauche dans les fosses sus et sous-épineuses on perçoit des craquements secs.

A droite des râles sous-crépitaux.

Aux deux bases, la respiration est soufflante.

Mêmes signes en avant.

Le foie ne déborde pas les fausses côtes.

Le lendemain de son entrée à l'hôpital, on le traite au bichlorhydrate d'eucalyptène (1 gr. par jour en cachet).

Le 20 octobre. — Le malade n'offrait plus de diarrhée.

Le 15 novembre. — Il présente au contraire de la constipation. Même état général, pas de modification du côté des poumons.

Le 4 décembre. — Amélioration légère dans son état général ; mais le malade tousse moins, ses crachats ont changé de couleur, sont maintenant blanchâtres, peu abondants.

La fièvre est diminuée, mais chaque fois que le malade se lève de son lit, il y a une recrudescence du mouvement fébrile.

Ses transpirations nocturnes ont disparu.

Le malade a bien toléré le médicament, il n'a pas de renvois, il n'éprouve aucune sensation désagréable à l'estomac.

Sur ces entrefaites, il quitte l'hôpital avant qu'un traitement plus prolongé nous ait donné des résultats plus décisifs.

Toutefois, bien que les signes stéthoscopiques soient restés les mêmes qu'au début, l'état du malade s'est amélioré, les crachats ont perdu leur couleur verdâtre et leur aspect nummulaire, les sueurs nocturnes ont disparu, phénomènes qui nous semblent dignes d'être signalés à l'actif du médicament.

OBSERVATION V

Tuberculose pulmonaire à la troisième période. — Expectoration abondante et fétide. — Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. — Modification de l'état général et de l'expectoration. — Disparition de quelques signes thoraciques.

La nommée C. B..., âgée de 29 ans, compositrice, entre le 10 octobre 1892, salle Briquet, lit n° 14.

Ses antécédents héréditaires n'offrent rien d'intéressant.

Elle a toujours été maigre et, dès son enfance, sujette au rhume.

Elle n'a marché qu'à 3 ans.

A 7 ans, elle a eu la gourme. Elle a été réglée à 13 ans et toujours régulièrement.

En 1889. Elle a eu de l'érysipèle qui a duré quinze jours.

Dans le cours de cette même année, elle est devenue enceinte, et a eu un enfant vivant. Sa couche s'accompagna d'une abondante hémorrhagie.

C'est à partir de cet accident que C. B. vit ses forces diminuer.

En 1892. Elle a commencé à cracher du sang à différentes reprises. Elle dormait difficilement la nuit. Elle était essoufflée quand elle montait les escaliers. Elle avait des envies continuelles de vomir, et, à la moindre fatigue, rejetait ses aliments.

Au mois de mai, elle consulta un médecin qui lui fit prendre de la créosote par la voie buccale. Elle dit avoir mal supporté ce médicament qui lui donnait des nausées en lui faisant éprouver un goût âcre à la bouche.

Voyant son état s'aggraver, elle s'est décidée sur le conseil d'un médecin à entrer à Cochin, où nous faisons les constatations suivantes : c'est une femme de grande taille, maigre, au teint blême. Elle n'a pas de fièvre. Elle tousse peu, mais elle crache beaucoup. Son expectoration est verdâtre, d'odeur nauséabonde.

A la percussion, nous constatons de la submatité accentuée à droite et en avant.

A l'auscultation, nous entendons des craquements secs à la fin de l'inspiration, de l'expiration prolongée des deux côtés.

En arrière : matité aux deux sommets où l'on perçoit à l'auscultation un souffle tubaire accentué à l'expiration.

La malade fut soumise le jour même de son arrivée au traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène, mais on lui administre le médicament en lavement, dont voici la formule :

Bichlorhydrate d'eucalyptène	2 grammes.
Huile d'olive	60 grammes.
Jaune d'œuf.	N° 1.

Pour un lavement.

Le 25 octobre. — Elle nous dit éprouver un bien-être sensible, et son appétit s'est accru.

Elle transpire moins la nuit.

Ses crachats sentent moins mauvais ; ils ont changé de couleur, et sont devenus maintenant blanchâtres. Elle nous fait de plus observer que ses urines exhalent une odeur spéciale qu'elle ne peut, nous dit-elle, préciser.

Ce dernier fait nous démontre d'une façon décisive l'élimination du médicament par l'urine.

Le 7 novembre. — La malade fatiguée de rester à l'hôpital nous quitte pour aller se faire soigner chez elle.

A son départ, nous n'avons constaté aucune amélioration sensible de sa lésion tuberculeuse. Mais la malade a retiré, comme elle l'a dit, du reste, elle-même de la médication les bénéfices indiqués plus haut qui se sont maintenus.

Sous l'influence du bichlorhydrate d'eucalyptène, elle n'a jamais eu aucun trouble de l'appareil digestif.

Elle a très bien supporté le médicament.

On voit, dans ce cas, que malgré les lésions avancées et bilatérales, le bichlorhydrate d'eucalyptène a pu rendre quelques services appréciables.

OBSERVATION VI

Tuberculose pulmonaire à la troisième période. — Diarrhée fétide. —

Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. — Modification de la nutrition générale, arrêt de la diarrhée qui perd sa fétidité. Etat stationnaire des lésions tuberculeuses.

La nommée C..., âgée de 41 ans, matelassière, entre le 8 novembre 1892, salle Briquet, lit n° 1. Rien d'intéressant à noter dans ses antécédents héréditaires.

A 7 ans, elle a eu la fièvre typhoïde. A 9 ans, elle a eu la scarlatine. A 20 ans, elle a eu une pneumonie. En octobre 1891,

elle a été traitée à l'hôpital Necker pour de l'embarras gastrique. Elle a quitté cet hôpital après 15 jours de traitement. Depuis lors, la malade ne jouit pas d'une bonne santé.

En octobre 1892, en sortant de son travail, elle reçut une averse et fut prise aussitôt de frisson et de fièvre. Elle éprouva un grand malaise et perdit connaissance.

Revenue de cette indisposition, elle s'est empressée de venir nous consulter.

C'est une femme de taille moyenne paraissant robuste mais nerveuse. Elle n'a pas de fièvre. Elle a de la diarrhée avec selles fétides. Elle a une toux quinteuse, fréquente mais non prolongée. Elle expectore difficilement et ses crachats sont peu abondants, de couleur verdâtre.

Elle ne peut monter les escaliers sans être oppressée. La percussion de la fosse sus épineuse du côté gauche détermine une douleur qui s'irradie à la partie antérieure de la poitrine. On constate de la matité en avant et en arrière au sommet du poumon gauche.

A l'auscultation, on entend au même endroit de la bronchophonie et du gargouillement. Elle fut soumise le jour même de son entrée au traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène à raison de 1 gramme par jour.

Le 20 novembre, la malade n'a plus de quintes de toux. Ses crachats ressemblent, pour se servir de son expression, « à ceux des personnes bien portantes ». Elle n'a plus de diarrhée. Se sentant améliorée, elle quitte l'hôpital le 30 novembre pour aller reprendre son travail.

On voit dans cette observation que le bichlorhydrate d'eucalyptène a agi : 1° en arrêtant la diarrhée; 2° en modifiant les phénomènes observés du côté du poumon, arrêtant la

marche de la tuberculose sans modifier les signes stéthoscopiques.

OBSERVATION VII

Tuberculose pulmonaire à la troisième période. — Crachats muco-purulents.
— Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. — Modification de la nutrition générale et des crachats, sans amélioration des lésions locales.

La nommée P. S..., âgée de 49 ans, composeuse en caractères, entre le 20 octobre 1892, salle Briquet, lit n. 7.

Ses antécédents héréditaires n'offrent rien d'intéressant.

Antécédents personnels. — La malade qui n'a rien présenté de particulier dans son enfance a été réglée à 16 ans, toujours régulièrement. Toutefois ses règles ont cessé depuis deux ans.

Il y a trois ans, elle fut atteinte de pleurésie gauche; il y a 2 ans se déclara une bronchite qui a persisté. Depuis cette époque P. S..., dit avoir continuellement une toux opiniâtre et des crachats verdâtres assez abondants et fétides. Elle a des hémoptysies répétées, de la dyspnée et perd ses forces.

L'examen de la poitrine révèle à la percussion un peu de submatité à gauche.

A l'auscultation, on perçoit une respiration rude à droite, et, au sommet droit, un frottement pleurétique; à gauche, des râles sibilants, quelques craquements humides et un souffle à l'expiration.

Dès son arrivée nous mettons la malade au traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène à la dose de 1 gramme par jour.

Après une semaine, les râles avaient disparu et les crachats étaient devenus inodores.

Nous suspendons alors l'usage du médicament et la malade retombe deux jours après dans le même état qu'à son entrée.

Une reprise de la médication détermine une amélioration rapide rendant ainsi bien évidente l'action heureuse exercée par le bichlorhydrate d'eucalyptène sur l'affection.

Le 4 décembre. — P. S..., nous quitte avec l'apparence de la santé. Pendant le cours du traitement elle n'a jamais souffert de son estomac. Elle a bien supporté le médicament, et son appétit augmentait de jour en jour.

Cette observation, dans laquelle l'amélioration d'abord, obtenue rapidement, a cessé si vite avec la suspension du traitement pour reprendre aussitôt après une administration nouvelle, nous paraît établir, sans conteste, la réalité d'action du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Toutefois, comme il nous semble difficile et improbable d'admettre une influence aussi prompte sur le bacille de Koch, nous pensons qu'en pareils cas le médicament a agi surtout sur les microbes associés.

OBSERVATION VIII

Tuberculose pulmonaire à la troisième période. Sueurs abondantes et diarrhée. Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. Cessation de la sueur et de la diarrhée. Amélioration de l'état général et arrêt des signes stéthoscopiques.

B..., célibataire, âgé de 33 ans, terrassier, entre le 12 octobre 1872, salle Woillez, lit n° 23.

Son père est mort tuberculeux.

Sa mère est morte d'hémiplégie.

En 1880, il a contracté la fièvre intermittente.

En 1882, il prit une bronchite et fut traité à la Pitié d'où il sortit guéri.

En 1891, il tomba de nouveau malade et entra à Cochin où il fut traité par les piqûres de gaïacol. B... quitta l'hôpital très amélioré et put reprendre son travail.

Le 12 octobre 1892. — Il a eu, dit-il, une rechute qui le détermina à revenir à Cochin où nous faisons les constatations suivantes. C'est un homme de taille moyenne non amaigri, faible. Il tousse beaucoup, mais ne crache presque pas. Il transpire abondamment la nuit.

Il boit beaucoup de vin, d'absinthe et de rhum, à cause, dit-il, de sa profession et est sujet à la pituite.

Il a de la diarrhée.

Le foie augmenté de volume, déborde de deux travers de doigt les fausses côtes ; il est douloureux à la pression.

La percussion dénote de la matité au sommet des deux poumons.

L'auscultation révèle en avant et en arrière au sommet gauche un souffle caverneux très intense. La respiration est rude à la base.

A droite, la respiration est soufflante et quelques fins craquements sont perçus en arrière.

Nous administrons le bichlorhydrate d'eucalyptène qui est chaque jour ingéré à la dose de 1 gramme.

Le 4 décembre. — Le malade quitte l'hôpital. Il n'a plus de transpirations nocturnes. Il ne tousse plus. Les signes physiques ne sont pas modifiés, mais l'appétit est bon, le malade n'a pas de diarrhée et l'état général est amélioré.

OBSERVATION IX

Tuberculose pulmonaire, à la troisième période. — Expectoration fétide.
— Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. — Modification rapide de la nutrition générale, et de l'expectoration, qui perd sa fétidité. — Etat stationnaire des lésions locales.

Le nommé N. A..., 24 ans, relieur, entre le 3 novembre 1892, salle Chauffard, lit n° 10.

Antécédents héréditaires. — Mère et père bien portants, ainsi que deux sœurs.

Un frère souffrant de bronchite ? Ce jeune homme n'a jamais été malade dans son enfance.

En janvier 1891, il commença à ressentir les premières atteintes de sa maladie. La moindre fatigue provoquait de l'oppression et des palpitations de cœur. Il vomissait quelquefois, le matin surtout, des matières glaireuses et verdâtres, et bientôt l'apparition d'étourdissements après quelques minutes de station debout le forcèrent à suspendre son travail. Quelques mois après, surviennent des hémoptysies. La toux était devenue fréquente et quinteuse, les crachats abondants, surtout le matin, de couleur jaune-verdâtre, d'odeur fétide.

Il fut, à cette époque, mis par un médecin au traitement créosoté. Au bout de six mois, il se sentit mieux et put reprendre son travail. L'amélioration ne dura qu'un mois et en décembre de la même année il entra à l'hôpital Cochin. Il en sortit amélioré au mois d'avril suivant.

En novembre 1892, voyant son état s'aggraver, il se décide à rentrer à nouveau dans ce même hôpital où nous faisons les constatations suivantes :

C'est un homme de taille moyenne, non amaigri, à thorax peu développé.

La percussion pratiquée à gauche et en avant nous révèle sous la clavicule de la matité et un bruit de pot fêlé. A droite la sonorité est normale, ainsi qu'en arrière.

Auscultation : En avant et à gauche souffle caverneux. A droite, respiration supplémentaire, rude, sous la clavicule. En arrière et à gauche dans la fosse sus-épineuse : respiration soufflante avec craquements. A droite respiration affaiblie, quelques râles disséminés.

Diminution de la respiration aux deux bases. On trouve aussi de gros râles à la partie moyenne des deux poumons.

Il présente, en outre, une expectoration purulente, peu aérée, très abondante, et répandant comme à une époque antérieure signalée plus haut une odeur nauséabonde.

Dès le 4 novembre, il absorbe quotidiennement, pendant un mois, 1 gramme du bichlorhydrate d'eucalyptène.

Au bout de ce temps nous constatons que la toux a notablement diminué ainsi que l'expectoration qui est devenue moins purulente.

Les gros râles de bronchite que nous avons signalés à son entrée ont disparu.

Le médicament fut bien toléré et excita l'appétit, car le malade nous demanda une augmentation de sa nourriture.

Il n'a jamais eu de renvois, et n'a jamais souffert de son estomac.

Sous l'influence de cet agent, l'haleine est devenue parfumée, tandis qu'auparavant, elle exhalait une odeur fétide.

L'état général est bon, les lésions tuberculeuses sont sensiblement les mêmes qu'à son entrée, et n'ont pas progressé.

II. — Bronchites.

OBSERVATION X

Bronchite chronique. Expectoration abondante. Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. Suppression de l'expectoration et des signes stéthoscopiques. Guérison.

D. L..., âgé de 53 ans, garçon de restaurant, entre le 8 novembre 1892, salle Woillez, lit n° 2.

Sa mère est emphysémateuse, son père est mort de vieillesse. Ses frères et sœurs se portent bien.

Il n'a jamais fait de maladie dans sa jeunesse.

En 1874, le malade a eu une affection pulmonaire aiguë indéterminée.

En 1882, il a eu une bronchite. Depuis lors il n'a cessé de tousser.

Il y a six semaines, il s'aperçoit qu'il tousse et crache davantage. La toux réveille de la douleur au niveau du mamelon gauche. Les crachats sont mousseux, blanchâtres, abondants et inodores. Le malade dit avoir maigri et perdu ses forces.

A la moindre fatigue, il éprouve des accès d'étouffements qui l'obligent à regagner aussitôt son lit.

L'examen nous révèle les phénomènes suivants :

A la percussion on trouve de la sonorité exagérée, la région précordiale n'étant point mate.

A l'auscultation on entend des râles sibilants disséminés dans toute la poitrine, mêlés de ronflements de tout timbre ; pas de fièvre ; rien au cœur.

On pose le diagnostic de bronchite chronique chez un emphysémateux.

Le jour même de son entrée à l'hôpital on le met au bichlorhydrate d'eucalyptène à raison de 1 gramme par jour.

Le 8 décembre. — D. L..., nous quitte dans un état de santé satisfaisant. Les étouffements et les râles ont disparu. La toux et les crachats ont cessé.

OBSERVATION XI

Bronchite chronique. Expectoration abondante et fétide.

Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. — Suppression de l'expectoration qui perd sa fétidité et disparition assez rapide des signes thoraciques. — Guérison.

V... Ch..., 49 ans, garçon d'hôtel, entre le 17 octobre 1892, salle Woillez, n° 23 bis.

Son père est mort d'épilepsie.

Sa mère est morte de suites de couches.

Antécédents morbides. — Il a eu de l'érysipèle à l'âge de neuf ans. A 14 ans, il a eu la fièvre intermittente.

En 1886, cet homme, à la suite, dit-il, d'un refroidissement, fut pris d'une bronchite pour laquelle il fut soigné sans succès par plusieurs médecins. Malgré sa bronchite, le malade avait conservé son embonpoint ordinaire.

Toutefois, inquiété et gêné par cette toux continuelle, il rentre à l'hôpital.

Examen. — Le malade tousse beaucoup et ses quintes de toux lui font éprouver des picotements dans l'intérieur de la poitrine. L'expectoration est abondante et fétide, de couleur jaunâtre.

Pas de fièvre.

A l'auscultation, nous constatons des râles ronflants et sibilants disséminés par toute la poitrine.

Pas de modifications de la sonorité thoracique.

Pas de bacilles dans les crachats, on pose le diagnostic de bronchite chronique.

Le malade prend à partir du 20 octobre 1 gramme du bichlorhydrate d'eucalyptène par jour.

Le 30 octobre. — Le malade nous fait observer que ses crachats sont moins abondants, moins jaunâtres et inodores.

La toux a presque disparu.

V... Ch... a remarqué que depuis le début du traitement ses selles ont une odeur particulière qu'il ne peut préciser.

Le 10 novembre. — Les râles ont complètement disparu.

V. Ch. se sentant guéri, quitte l'hôpital le 12 novembre, offrant un état général très bon.

OBSERVATION XII

Pneumonie du sommet. — Diarrhée infecte. — Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. — Disparition rapide de l'odeur des selles et de la diarrhée. — Guérison.

Le nommé For. J..., âgé de 27 ans, garçon fumiste, entre le 8 novembre 1892, salle Woillez, n. 5.

Son père est mort de vieillesse, sa mère est à l'hôpital pour une bronchite chronique. Un frère se porte bien.

A 7 ans, il a eu la fièvre typhoïde. Depuis lors il jouit habituellement d'une bonne santé.

Le 31 octobre dernier, le malade occupé à travailler s'est, dit-il, refroidi. Immédiatement il fut pris de frisson et de fièvre; ses dents claquaient, et il dut aller se coucher. Le frisson intense dura trois heures et a été suivi de sueurs abondantes qui persistèrent.

Dès le début, une douleur assez vive était apparue au niveau du mamelon gauche.

De la diarrhée d'odeur fétide ne tarda pas à se montrer.

L'état du malade ne faisant que s'aggraver, il se fait transporter à l'hôpital le cinquième jour.

Nous l'examinons à son entrée. Sa température est de $39^{\circ},6$.

Il est en proie à une dyspnée intense; se plaint de céphalalgie violente et présente la diarrhée signalée plus haut, et d'abondantes sueurs diurnes.

Il est amaigri, très abattu, pâle, n'offrant pas la rougeur pneumonique des pommettes habituelle, et n'a pas de crachats rouillés. La langue n'est pas sèche.

La percussion révèle de la matité au sommet droit sous la clavicule et dans la fosse sous-épineuse.

A l'auscultation, on trouve au même niveau des râles crépitants et du souffle tubaire.

L'urine ne renferme ni sucre ni albumine.

On pose le diagnostic de pneumonie du sommet, et on prescrit 1 gramme par jour de bichlorhydrate d'eucalyptène en cachet.

Après deux jours de traitement, il se produit une défervescence thermique brusque et la température tombe de $39^{\circ},6$ à 37° .

Les râles devenus sous-crépitanants ont presque disparu et, fait important, la diarrhée a perdu son odeur fétide.

Le 12 novembre. — F. J..., complètement rétabli, quitte l'hôpital.

De cette observation, nous ne prétendons nullement conclure que le bichlorhydrate d'eucalyptène a abrégé la durée de la pneumonie. Mais il nous a semblé intéressant de la rapporter pour mettre en évidence le rôle antiputride intestinal du médicament, qui s'est manifesté par la désodorisation immédiate de selles très fétides.

Cette observation montre, en outre, l'innocuité parfaite du bichlorhydrate d'eucalyptène chez des malades mis en infériorité vitale considérable par une affection aiguë aussi débilitante que la pneumonie.

III. — Fièvre typhoïde.

OBSERVATION XIII

Fièvre typhoïde. Diarrhée fétide. Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. Disparition rapide de l'odeur fétide et de la diarrhée. Guérison.

Le nommé G. L., âgé de 21 ans, journalier, entre le 4 août 1892, salle Chauffard, lit n° 22.

Ses antécédents héréditaires sont sans intérêt.

Il n'a jamais été malade dans son enfance.

Sa maladie actuelle a commencé, il y a cinq jours.

Il avait des maux de tête, des épitaxis, de la fièvre et pas d'appétit. Il présentait de la diarrhée avec selles horriblement fétides. Après s'être contenté de se mettre au lit, voyant que son état empirait, il s'est décidé à entrer à l'hôpital.

Etat actuel. — Cet homme est de taille moyenne, il paraît abattu, et répond difficilement aux questions qu'on lui pose. La langue est sèche et comme rôtie à la pointe. La diarrhée persiste encore avec fétidité. Le malade ressent une douleur assez vive dans la fosse iliaque droite. Le ventre est ballonné. La matité splénique est augmentée.

Il est en proie à une céphalalgie intense.

Sa température est de 40°.

A l'auscultation, on trouve des râles fins aux deux bases du poumon.

On pose le diagnostic de fièvre typhoïde, et les jours suivants, le diagnostic est confirmé par l'apparition des taches rosées lenticulaires disséminées sur le ventre.

Dès son arrivée, on le soumet au traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène à raison de 2 grammes par jour jusqu'au 1^{er} septembre.

A partir de cette époque, la température est revenue à la normale.

Pendant toute la durée de la maladie, le malade a été très calme, a toujours eu toute sa connaissance.

La diarrhée qui, au début, a été extrêmement fétide est, sous l'influence du bichlorhydrate d'eucalyptène, rapidement revenue à la coloration et à l'odeur de la diarrhée ordinaire.

Cette absence de fétidité a été constatée par le personnel et le malade lui-même.

Les selles diarrhéiques ont cessé le 14 août.

La langue n'a jamais été sèche, comme cela se voit si souvent quand on traite les fièvres typhoïdes par le naphthol.

Le malade n'a jamais ressenti la moindre cuisson, la moindre gêne dans l'estomac après l'ingestion du bichlorhydrate d'eucalyptène qu'il prenait à doses fractionnées. Il n'a jamais rendu de sang dans ses selles.

Pendant une heure, après l'ingestion du bichlorhydrate d'eucalyptène, le malade éprouvait quelques renvois et percevait un goût aromatique qui ne lui était pas désagréable.

G. L..., a quitté le 2 octobre l'hôpital radicalement guéri, pour aller vaquer, dit-il, à ses occupations ordinaires.

Cette observation paraît montrer le cas qu'on peut faire comme antiseptique intestinal du bichlorhydrate d'eucalyptène. Il semble, étant donnée l'heureuse modification qui s'est produite dans le cas de fièvre typhoïde étudié plus haut, et l'absence

de complication observée, que le médicament ait pu avoir sur le bacille d'Eberth dans l'intestin une action à rapprocher de celle qu'il a *in vitro* sur ce bacille.

OBSERVATION XIV

Rechute de fièvre typhoïde. Diarrhée fétide. — Traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène. — Cessation rapide de la diarrhée. — Guérison.

La nommée L. A..., domestique, âgée de 16 ans, entre le 16 juin 1892, salle Briquet, lit n° 19.

Elle ne présente rien d'intéressant à noter dans ses antécédents héréditaires.

Depuis l'âge de deux ans, la malade n'a jamais joui d'une bonne santé.

A six ans, elle a été atteinte de blépharite ciliaire dont elle porte encore les traces.

A huit ans, elle a eu la rougeole. A partir de cette époque, L. A... prétend s'enrhumer facilement et avoir toussé tous les hivers.

Le 16 juin 1892, elle s'est aperçue qu'elle ne pouvait se tenir sur ses jambes; elle ressentait des maux de tête assez intenses, et une douleur très vive à la région lombaire du côté droit.

On la transporta à l'hôpital Cochin où on posa le diagnostic de fièvre typhoïde.

Elle fut soumise à un traitement par le salol, l'antipyrine et les lotions froides.

Après un mois et demi, se sentant mieux, elle demanda à aller au Vésinet. Pendant son séjour dans cette maison de convalescence, elle eut, dit-elle, une rechute de sa maladie.

Elle rentra à nouveau, le 24 août, à l'hôpital Cochin où nous l'examinons.

Sa température du soir est de $38^{\circ},2$. C'est une jeune fille de petite taille, anémiée, au teint blême. La malade est très faible et ne peut se tenir sur ses jambes; elle se plaint de céphalalgie, et présente de la diarrhée avec selles fétides.

Elle tousse beaucoup, a de la difficulté à respirer, mais ne crache point.

L'auscultation révèle la présence de râles fins de congestion pulmonaire aux deux bases.

Le 25 août, on la soumet au traitement par le bichlorhydrate d'eucalyptène dont on lui donne 1 gr. 50 par jour en six capsules.

Le 28 août, à un examen nouveau, on constate une grande diminution de la fétidité des selles et la disparition de la dyspnée.

L. A... dit n'avoir éprouvé aucune sensation désagréable à l'estomac; elle n'a pas de renvois. La température est redevenue normale.

Le 8 octobre 1892, la malade n'a ni fièvre, ni diarrhée, ni râle dans la poitrine.

En l'absence de phénomènes morbides, on suspend la médication.

L. A... reste quelques jours à l'hôpital en observation.

Le 28 octobre, elle nous quitte en très bon état, se plaignant d'aucun mal, disposée, nous dit-elle, à reprendre son travail.

Cette observation nous paraît montrer assez nettement l'heureuse action du bichlorhydrate d'eucalyptène dans le décours d'une fièvre typhoïde tendant à récidiver, et établir le rôle antiputride du médicament.

§ 2. — *Réflexions sur les observations qui précèdent. Interprétation de l'action thérapeutique du médicament.*

1° L'élimination du bichlorhydrate d'eucalyptène par la surface pulmonaire d'une part, et d'un autre côté, son action bien déterminée sur les phénomènes septiques fournissaient une indication rationnelle de cette substance dans la tuberculose pulmonaire.

On vient de voir par les faits qui précèdent que cette indication préalable n'était pas sans raison d'être, et les résultats obtenus, bien que ne portant pas sur les lésions fondamentales d'une maladie, d'ailleurs si rebelle à tout traitement, ne sont pas à dédaigner.

En premier lieu, le bichlorhydrate d'eucalyptène fait disparaître la diarrhée si fréquente chez les tuberculeux.

Toutes nos observations en font foi, et c'est par son action sur la muqueuse intestinale qu'il exerce, en ce cas, son influence favorable. Nous verrons, de même, cette influence décisive se montrer, dans les cas de diarrhée quelles qu'en soient l'origine et la nature, telle que la diarrhée cholériforme (D^r Lafage) et la diarrhée typhique; de sorte qu'il est permis, de par l'expérimentation et la clinique, de considérer le bichlorhydrate d'eucalyptène comme un médicament anti-diarrhéique par excellence.

C'est là une de ses meilleures indications.

En second lieu, il modifie rapidement les troubles de sécrétion bronchique, et les inflammations chroniques qui accompagnent la tuberculose.

Le médicament est généralement efficace toutes les fois qu'il s'agit de combattre la fétidité de l'haleine et des crachats, d'autant plus efficace que la sécrétion est plus abondante et véritablement muco-purulente.

Chez les phthisiques présentant une expectoration abondante et fétide avec dyspnée intense, l'administration du bichlorhydrate d'eucalyptène sans action spécifique sur la lésion pulmonaire, fait cesser la toux, la dyspnée, diminue la sécrétion bronchique, procurant de la sorte un soulagement marqué.

Quelques-uns de nos malades avaient de vastes cavernes; malgré cette complication, la sécrétion muco-purulente perdit sa puanteur et diminua dans une large mesure.

Le bichlorhydrate d'eucalyptène agit donc favorablement sur les phénomènes septiques de la tuberculose.

Il fait cesser, nous le répétons, les sueurs nocturnes et la diarrhée, il diminue l'expectoration et la fièvre.

Tels sont les principaux résultats observés chez les malades auxquels ce traitement a paru favorable.

Une amélioration sensible de l'état général et de l'appétit suivent de près. En somme, s'il ne possède pas à l'égard de la tuberculose une propriété curative, qui ne se rencontre guère, d'ailleurs, dans les médicaments même les mieux appropriés à cette affection, il peut être, on le voit, d'une utilité incontestable comme modificateur et améliorateur de certains phénomènes locaux et de l'état général.

C'est surtout dans les *bronchites* que l'action du bichlorhydrate d'eucalyptène sur la muqueuse des voies respiratoires trouve son application. Sous son influence, cette variété d'affections thoraciques se modifie très heureusement, l'expecto-

toration diminue et même se supprime, et la toux se calme rapidement; en même temps, les râles disparaissent et les bronches reprennent leur perméabilité. Les malades recouvrent leurs forces presque aussitôt, et la convalescence est pour ainsi dire nulle.

C'est donc, par excellence, un médicament curateur des bronchites.

Dans le cas de *pneumonie*, que nous avons cité, le bichlorhydrate d'eucalyptène n'a point abrégé la durée de la maladie, mais il a fait disparaître promptement la diarrhée, symptôme qui accompagne quelquefois cette affection, et a mis de la sorte le malade dans des conditions plus favorables.

3° Nous avons vu, dans la partie expérimentale, que le bichlorhydrate d'eucalyptène en s'éliminant par l'intestin fait perdre aux matières qui y circulent toute mauvaise odeur.

Nous avons mis à profit cette propriété dans les maladies de l'intestin, particulièrement dans la fièvre typhoïde et dans tous les cas où il s'agissait de combattre le symptôme diarrhée, et nous avons obtenu de brillants succès.

Dans la fièvre typhoïde, le bichlorhydrate d'eucalyptène en stérilisant l'intestin, diminue la fréquence des selles, leur fait perdre leur odeur infecte et arrête la diarrhée. Par suite de cette action, la température baisse.

La maladie n'est pas abrégée, mais la convalescence est plus facile et plus rapide.

Il résulte de ce qui précède que la véritable importance thérapeutique du bichlorhydrate d'eucalyptène se révèle à l'occasion des maladies des muqueuses, et particulièrement de celles des voies respiratoires et intestinale.

Son emploi rationnel est indiqué dans les affections broncho-pulmonaires comme antiseptique des voies respiratoires, dans la fièvre typhoïde et dans les cas de diarrhée, comme antiseptique intestinal et anti-diarrhéique.

En essayant les antiseptiques contre les maladies microbiennes, il est absolument nécessaire de respecter deux conditions :

1° Ne pas nuire à l'organisme animal ;

2° Administrer cependant l'antiseptique à une dose susceptible d'agir contre les micro-organismes.

Le bichlorhydrate d'eucalyptène remplit la première condition en ce sens que son innocuité est parfaitement établie sur l'organisme animal ; il répond à la deuxième par la raison qu'il tue les micro-organismes avec lesquels il se trouve en contact, quelle que soit la dose employée. En conséquence le bichlorhydrate d'eucalyptène satisfait très heureusement aux deux propositions que nous venons d'émettre.

A l'une de ces conférences thérapeutiques de l'hôpital Cochin M. le Dr Dujardin-Beaumetz s'exprimait en ces termes :

« On peut affirmer, sans crainte d'exagération, que la médication pulmonaire antiseptique, telle que nous pouvons l'envisager d'une façon idéale, constitue la médication la plus importante. »

Ajoutons que nos études sur le bichlorhydrate d'eucalyptène, en en faisant ressortir les propriétés antiseptiques, montraient du même coup ses propriétés fébrifuges, car celles-ci dérivent de celles-là. C'est un fait généralement connu aujourd'hui que les antiseptiques sont souvent aussi des antithermiques. D'après les faits cliniques que nous venons d'exposer, le bichlorhydrate d'eucalyptène mérite d'occuper une

place importante dans la médication pulmonaire antiseptique.

Son emploi pourrait aussi être indiqué dans les *affections génito-urinaires*, mais son élimination par l'urine est assez faible, et nous ne croyons pas qu'il puisse donner de ce côté des résultats aussi concluants que dans les conditions qui précèdent. Toutefois, on peut s'en servir, le cas échéant, pour aseptiser l'urine.

Son indication la mieux justifiée est, comme nous l'avons déjà dit, dans les maladies des muqueuses, celles de l'appareil broncho-pulmonaire et de l'intestin. Etant dépourvu de toute action irritante, le bichlorhydrate peut être administré au début de toute affection broncho-pulmonaire.

En somme, on voit que le bichlorhydrate d'eucalyptène possède toutes les propriétés thérapeutiques de son homologue, l'*eucalyptol*, mais avec des avantages incontestables.

§ 3. — *Dosage, modes et voies d'administration du bichlorhydrate d'eucalyptène.*

Fixé, dès le début, sur la toxicité presque nulle du bichlorhydrate d'eucalyptène, nous l'avons donné, dès son introduction en thérapeutique, à des doses variant de 1 à 1 gr. 50 par jour.

Jamais nous n'avons observé, comme on a pu s'en convaincre par la lecture de nos observations, aucun accident ; aussi peut-on sans inconvénient administrer deux ou trois grammes et même plus par vingt-quatre heures selon l'indication, surtout dans les cas de diarrhée.

Dans les affections broncho-pulmonaires non accompagnées

de diarrhée, il n'est pas nécessaire de dépasser la dose de 1 à 1 gr. 50.

Dépourvu de toute action irritante sur la muqueuse stomacale, le bichlorhydrate d'eucalyptène peut être employé pendant longtemps sans aucun inconvénient.

Il n'occasionne pas de renvois, il n'a jamais été vomi par aucun de nos malades. Il est très bien toléré par le tube gastro-intestinal.

Le mieux est de le faire prendre à doses fractionnées dans l'intervalle des repas, afin de maintenir constamment l'organisme sous l'influence du médicament.

Il doit être surtout administré :

1° Par la voie buccale.

2° Par la voie rectale.

C'est, nous l'avons dit, à l'article Pharmacologie, sous forme de cachets qu'il peut être administré, d'après la formule suivante :

Bichlorhydrate d'eucalyptène 0,25 centig.

Pour un cachet.

En faire vingt semblables.

En lavement on peut prescrire ainsi :

Bichlorhydrate d'eucalyptène. 2 gr.

Huile d'olive stérilisée 60 gr.

Jaune d'œuf n° 1

Pour un lavement médicamenteux à faire précéder d'un lavement ordinaire.

Enfin dans le cas exceptionnel (cas où on est exposé à déterminer alors une irritation locale) où l'on voudrait recourir à

l'injection hypodermique, on s'adresserait à la solution ci-après :

Bichlorhydrate d'eucalyptène. 1 gr.

Huile d'olive stérilisée 14 gr.

Le contenu d'une seringue de Pravaz ordinaire, c'est-à-dire un centimètre cube de la solution huileuse représente, par conséquent, 0,06 centigrammes.

Nous devons dire qu'un certain nombre d'essais cliniques de ces injections, faites sur le malade, ne nous ont pas donné des résultats satisfaisants et que, de même, dans nos expériences, il s'est produit un certain degré d'irritation locale. Nous pensons en conséquence que le mieux est de s'en tenir à l'administration par la voie stomacale ou rectale.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° Le produit retiré de l'essence d'eucalyptus ou *bichlorhydrate d'eucalyptène*, est une substance cristallisée en lamelles micacées blanchâtres; il est insoluble dans l'eau et la glycérine et ne peut donc être employé qu'en cachets ou en solution huileuse.

2° De nos expériences sur l'animal, il résulte que sa toxicité est à peu près nulle et qu'il exerce une action antifermentescible réelle sur les divers produits de sécrétion organique (urines, matières fécales, etc.). Il diminue, en même temps, l'abondance des sécrétions et en modifie avantageusement l'état fétide.

3° C'est, par conséquent, un antiseptique, modificateur de l'expectoration et des phénomènes septiques de la tuberculose.

4° Il constitue un médicament de choix dans la bronchite chronique.

Il a influencé heureusement, dans un cas, la pneumonie, en agissant sur les phénomènes infectieux.

5° Mais c'est surtout un excellent désinfectant du tube intestinal, doué de propriétés antidiarrhéïques très actives et, à ce titre, d'une grande utilité dans les cas de diarrhée comme aussi dans la fièvre typhoïde où il peut rendre de signalés services.

6° Il répond, en somme, à toutes les indications de l'eucalyptol, mais avec de tels avantages qu'il ne nous semble pas possible d'hésiter, le cas échéant, à lui donner la préférence.

Vu par le Président de la thèse,
DUVAL.

Vu par le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Ramel.** — Eucalyptus globulus de Tasmanie. Revue maritime et coloniale (décembre 1861).
- Tristany.** — El compilador medico. 1865.
- Gimbert** (de Cannes). — Eucalyptus globulus, 1870.
- A. Gubler** — Sur l'eucalyptus globulus et son emploi en thérapeutique (Bull. général de therap., Paris, 1871.
- F. Mosler.** — Ueber die wirkung von Eucalyptus globulus. Deutsches Arch. fur Klin. Med. Leipz. 1872.
- D. A. Brunel.** — Sobre el Eucalyptus globulus. Rev. med. quir. Buenos-Aires 1873.
- Cloez.** — Sur l'Eucalyptol. Comptes-rendus Acad. des sciences, t. LXX, p. 687.
- Oppenheim et Peaff.** — Sur l'eucalyptène. Deutschen chenuschen gesellschafts t. VII, p. 625.
- Martin.** — Algérie médicale, n. 16, 1870. Bull. de thérapeutique 1870.
- Demarquay.** — Bull. de therap., 15 mai 1872.
- J. Campion.** — Eucalyptus globulus et l'eucalyptol, thèse de Paris, 1872.
- F. Bouillon.** — Propriétés thérapeutiques de l'eucalyptus globulus, thèse de Paris, 1872.
- H. Schlager.** — Experimentelle untersuchungen uber die physiologische wirkung von Eucalyptus globulus gottingen, 1874.
- R. Carlotti.** — Assainissement des régions chaudes insalubres. (of the Eucalyptus, 8. Ajaccio, 1875).

- Bucquoy.** — De l'emploi à l'intérieur de la teinture d'eucalyptus dans le traitement de la gangrène pulmonaire (Bul. général de thérap., etc., Paris, 1875).
- Gimbert.** — Etude des applications thérapeutiques de l'eucalyptus globulus. Arch. général de med. 1873.
- T. Siegen.** — Ueber die pharmakologischen Eigenschaften von eucalyptus globulus Bon 1873.
- L. J. Keller.** — Ueber die Wirksamkeit der tinctura eucalypti globuli gegen Wechselfieber. Wien. med. Wehnschr., 1872.
- E. Burdel.** — L'eucalyptus et ses propriétés fébrifuges expérimentées pour la deuxième fois en Sologne. Bull. gén. de thérap., Paris, 1872.
- Trousseau et Pidoux.** — Traité thérapeutique, 1877.
- P. Troubetzkoy.** — Sur l'assainissement des contrées insalubres au moyen des plantations d'eucalyptus. Cong. intertat. d'hygiène, 1878. Paris, 1880.
- Hermann Affinger.** — Blatter für Heiturssens, ch., n° 14, 1873.
- Rodolphi.** — Gazette méd. italienne, 1879. Milan.
- B. Bell.** — Note on some of the therapeutic virtues of the eucalyptus globulus. Edinb. M. J., 1877.
- Nothnagel et Rosbach.** — Thérapeutique. Ed. française. Paris, 1880.
- Dujardin-Beaumetz.** — Clinique thérap. T. II, 1882.
- Gingeot.** — Revue générale de clinique et de thérap. Paris, 1889.
- F. Barthélemy et L. Blanchereau.** — Traitement de la diphtérie par l'eucalyptus et de l'essence térébenthine aux pavillons d'isolement pendant le semestre d'été. Nantes, 1885.
- Voiry.** — Thèse en pharmacie. Paris, 1888.
- Lully

Bonamy. — De l'eucalyptus, comme antiseptique dans certaines affections de l'appareil respiratoire, en particulier dans la diphthérie. J. de méd. de l'ouest, Nantes, 1885.

Bouveret et A. Pechadre. — Injection sous-cutanée d'eucalyptol dans le traitement des phthisies. Lyon, méd., 1887.

Ball. — Traitement de la phthisie pulmonaire par les injections hypodermiques d'eucalyptol. Bull. Acad. méd., Paris, 1887.

Lafage. — Bulletin général de thérap., 15 octobre, 30 novembre 1892. Paris.

Anthoine. — Journal de pharmacie et de chimie. Paris 1^{er} novembre 1892.

Voiry. — Journal de pharmacie et de chimie. Paris 1^{er} décembre 1892.

